ORSAY
N° d'ordre

N° d'Enregistrement
au C.N.R.S. : 1472
A O 11.438

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES NATURELLES

présentée

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS XI
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

par

Simone MARAZZATO-PARVEZ

Sujet de la Thèse :

Recherches sur les variations du métabolisme des Catécholamines au cours de la gestation chez la Ratte et la Lapine.

Soutenue le 26 Mai 1975, devant la Commission d'Examen.

Professeur	M. SANDLER	Rapporteur
Professeur	Y. COHEN	Examinateurs
Professeur	P. LECHAT	
Professeur	J. ROFFI	
Professeur	R. VAILLANT	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0020

N° d'Enregistrement
au C.N.R.S. : AO 11.438

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ÈS SCIENCES NATURELLES

présentée

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS XI
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

par

Simone MARAZZATO-PARVEZ

Sujet de la Thèse :

Recherches sur les variations du métabolisme des Catécholamines au cours de la gestation chez la Ratte et la Lapine.

Soutenue le 26 Mai 1975, devant la Commission d'Examen

Professeur	M. SANDLER	Rapporteur
Professeur	Y. COHEN	Examinateurs
Professeur	P. LECHAT	
Professeur	J. ROFFI	
Professeur	R. VAILLANT	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents ,

A mon Mari,

A ma Fille ,

Et à tous les miens .

Le travail faisant l'objet du présent mémoire a été réalisé au Laboratoire d'Endocrinologie de l'Université de Paris XI.

Je veux tout d'abord exprimer ma reconnaissance à Monsieur le Professeur J. ROFFI qui m'offrit la possibilité de fonder avec lui une nouvelle équipe de recherche. Ses critiques nombreuses et ses conseils au cours de ces travaux ont largement contribué à la mise en forme finale de ce mémoire.

Je suis toute spécialement sensible à l'honneur que me fait Monsieur le Professeur M. SANDLER des "Bernhard Baron Memorial Laboratories" de l'Université de Londres en acceptant d'être le Rapporteur de ce travail. La position éminente qu'il occupe dans le domaine des catécholamines rend particulièrement précieux les commentaires qu'il pourra faire sur ces résultats.

Je remercie Monsieur le Professeur P. LECHAT, Directeur de l'Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris et Monsieur le Doyen Y. COHEN, Vice Président de l'Université de Paris XI, pour l'intérêt et la bienveillance qu'ils m'ont manifestés et le plaisir qu'ils me font en acceptant de faire partie de ce Jury.

Que Monsieur le Professeur R. VAILLANT de l'Université de Rouen trouve ici, l'assurance de ma profonde gratitude pour l'amitié, les encouragements et les conseils qu'il m'a toujours prodigués chaleureusement. Je suis heureuse qu'il ait accepté de faire partie de ce Jury.

Je remercie enfin le Dr. RAYNAUD ainsi que les membres de son Laboratoire qui m'ont ouvert l'accès à leurs appareils.

Que tous ceux qui ont aidé bénévolement à la réalisation de ce travail et à la préparation de ce mémoire soient assurés de mon aide en retour.

S O M M A I R E

LISTE DES TRAVAUX — Page 1

INTRODUCTION GENERALE — 4

PREMIERE PARTIE — 7

Evolution des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires de l'adrénaline et de la noradrénaline ainsi que du taux urinaire de l'AVM au cours de la gestation chez la Ratte et la Lapine. Effet de la surrénalectomie et du traitement compensateur par l'hydrocortisone.

I. Evolution des taux surrénaliens. — 8

II. Evolution des taux plasmatiques. — 22

III. Evolution des taux urinaires. — 30

IV. Influence de la surrénalectomie et du traitement compensateur sur le taux des catécholamines plasmatiques chez la Ratte en fin de gestation. — 44

V. Discussion — 50

DEUXIEME PARTIE — 60

Influence de l'état de gestation sur les activités des enzymes de dégradation des catécholamines

I. Revue des connaissances actuelles — 61

II. Evolution des activités MAO et COMT du foie pendant la gestation chez la Ratte — 65

III. Discussion — 71

TROISIEME PARTIE — 80

Evolution du taux de glycogène dans divers organes chez la Ratte gestante, parturiente et post-partum. Influence de la surrénalectomie sur la charge en glycogène de divers organes et sur la glycémie sanguine en fin de gestation et au cours du cycle œstrien. Effets du traitement compensateur.

I. Mise au point des connaissances actuelles — 81

II. Evolution des stocks de glycogène du foie, du cœur et de l'utérus de Ratte au cours de la gestation. — 84

III. Influence de la surrénalectomie et du traitement par l'hydrocortisone — 90

IV. Discussion — 95

QUATRIEME PARTIE — 102

Accumulation physiologique et dégradation métabolique de l'adrénaline ^{3}H exogène chez le Rat mâle et chez la femelle témoin ou gestante

Page

I. Mise au point des connaissances actuelles 103

II. Méthodes 105

III. Résultats 108

IV. Discussion 129

CINQUIEME PARTIE

Influence du traitement par la réserpine et le niamide sur le métabolisme des catécholamines pendant la gestation chez la Ratte. 133

I. Action de la réserpine et du niamide sur l'accumulation la libération et l'excrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline chez la femelle témoin ou gestante 134

II. Action de la réserpine et du niamide sur les activités MAO et COMT chez la Ratte témoin ou gestante 153

CONCLUSION GENERALE 160

BIBLIOGRAPHIE 162

ABREVIATIONS UTILISEES 195

P U B L I C A T I O N S

(dont cette thèse à fait l'objet)

1. PARVEZ, S., PARVEZ, H. et ROFFI, J. (1972)
Gestation prolongée chez des rattes traitées par la Métopirone.
C. R. Acad. Sc. (Paris) 274 : 262-263.

2. PARVEZ, S., GRIPOIS, D. et PARVEZ, H. (1973)
Urinary excretion of adrenaline, noradrenaline and vanylmandelic acid in rats during pregnancy and post-partum. Effects of niamide and reserpine administration.
Horm. Metab. Res. 5 : 207-212.

3. PARVEZ, S., PARVEZ, H. et GRIPOIS, D. (1973)
The plasmatic release and adrenal storage of adrenaline and noradrenaline during third part of pregnancy, parturition and post-partum in the rat.
Pharmacol. Res. Commun. (Lond) 5 : 265-276.

4. PARVEZ, S., PARVEZ, H. et GRIPOIS, D. (1973)
Effects of individual and combined administration of reserpine and niamide on plasmatic release and adrenal storage of catecholamines in pregnant rats.
Pharmacol. Res. Commun. (Lond) 5 : 193-205.

5. PARVEZ, S., GRIPOIS, D. et PARVEZ, H. (1974)
Depletion of adrenaline stores of adrenal gland and increased release of catecholamines in blood during the final stage of pregnancy and post-partum in rabbits.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 245-254.

6. PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1974)
Placental transfer of ^{3}H-epinephrine and its metabolites to the fetal heart during variable hormonal treatments.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 321-330.

7. PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1974)
Glycogen storage during last part of pregnancy in uterus, liver and heart of rats.
Experientia (Bâle) 30 : 1215-1217.

8. PARVEZ, S., PARVEZ, H. et YOUDIM, M. B. H. (1975)
Variation in activity of monoamine metabolizing enzymes in rat liver during pregnancy.
Brit. J. Pharmacol. 53 : 241-246.

9. PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1975)
Changes in evolution of free epinephrine, norepinephrine and vanylmandelic acid in urine of rabbits during late pregnancy and parturition.
Amer. J. Obstet. Gynecol. (Sous Presse).

10. PARVEZ, S., PARVEZ, H. et YOUDIM, M. B. H. (Soumis)
The influence of endocrine glands on tissue glycogen storage during œstrous cycle and last part of pregnancy in the rat.
Brit. J. Pharmacol.

11. PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (Soumis)
Modifications in catecholamine accumulation and metabolite formation in différent body organs including brain regions in different sexes and during pregnancy and post-parturition.
Pflügers Arch.

A U T R E S - P U B L I C A T I O N S

12. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)
Catecholamine excretion after hypophysectomy and with hydrocortisone administration.
Amer. J. Physiol. 223 : 1281-1285.

13. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)
Effects of Metopirone on urinary excretion of adrenaline, noradrenaline and vanylmandelic acid in different physiological conditions : The possible role of adrenal cortex in catecholamine degradation.
Horm. Metab. Res. 4 : 398-402.

14. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)
Control of catecholamine release and degradation by glucocorticoids.
Experientia (Bâle) 28 : 1330-1332.

15. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)
Activity of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase enzymes in different body organs of the rat following Metopirone administration.
Pharmacol. Res. Commun. (Lond) 4 : 369-381.

16. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)
Régulation de l'activité de la monoamine oxydase par les glucocorticoïdes.
C. R. Acad. Sc. (Paris) 274 : 919-921.

17. PARVEZ, H., PARVEZ, S. et ROFFI, J. (1972)
Influence of Metopirone on adrenal epinephrine biosynthesis and urinary excretion of free epinephrine and norepinephrine.
Arch. Int. Pharmacod. Ther. 198 : 187-193.

18. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)
The effects of Metopirone and adrenalectomy on the regulation of the enzymes monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase in different brain regions.
J. Neurochemistry (Lond) 20 : 1011-1020.

19. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)
The role of hypophyseo-adrenocortical system in the regulation of enzyme monoamine oxidase in rabbit fœtuses.
Biochem. Biophys. Res. Commun. (Lond) 50 : 901-907.

20. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)
The regulation of monoamine oxidase activity by adrenal cortical steroids.
Acta Endocrinologica (Copenhague) 73 : 509-517.

21. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)
The rate limiting control of enzymes monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase in the fœtus and the adult by adrenocortical hormones.
Experientia (Bâle) 29 : 1259-1262.

22. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)
Action d'un inhibiteur de la synthèse des corticoides, la Métopirone, sur le taux plasmatique d'adrénaline et de noradrénaline, la glycémie et le glycogène hépatique chez le rat.
Arch. Int. Pharmacod. Ther. 202 : 93-101.

23. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)
Micro radioisotopic determination of enzymes catechol-O-methyltransferase, phenylethanolamine-N-methyltransferase and monoamine oxidase in a single concentration of tissue homogenate.
Clin. Chim. Acta. 46 : 85-90.

24. PARVEZ, S., PARVEZ, H. et ROFFI, J. (1974)
Hypophyseal adrenocortical role in urinary excretion of epinephrine and norepinephrine in hypophysectomized and adrenalectomized rats.
Endocrinology (Washington) 94 : 1054-1059.

25. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1974)
The effect of fœtal decapitation on the antenatal development of the enzymes monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase in rabbit fœtuses.
Biochim. Biophys. Acta 338 : 21-28

26. PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1974)
Influence of adrenal steroidogenesis in urinary excretion of catecholamine acid metabolites.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 234-244.

27. PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1974)
Accumulation and metabolism of ^{3}H-epinephrine by the rat heart during variable states of adrenocortical function.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 257-268.

INTRODUCTION GENERALE

Les techniques d'histofluorescence de Carlsson et Col. (1962) Falck (1962) et Falck et Owman (1966) ont permis de déterminer la distribution de l'innervation adrénergique de différents tissus. On a pu mettre en évidence la diversité de l'innervation adrénergique du tractus génital chez la Ratte (Falck et Col. 1964), la Lapine (Owman et Sjoberg 1966), la Chatte et la Femme (Owman et Col. 1966).

L'utérus de Ratte présente la plus faible répartition en fibres adrénergiques, le vagin et le cervix de la Femme sont les plus richement innervés. Vogt (1965) a montré que le transmetteur nerveux libéré par stimulation des fibres hypogastriques qui innervent l'utérus de Chatte est la noradrénaline bien qu'on ne puisse exclure totalement une libération d'adrénaline.

Le contenu en catécholamines de l'utérus de Ratte (Spratto et Miller 1968, Wurtman et Col. 1964) de Lapine (Sjoberg 1968) et de Femme (Gaffney et Col. 1965, Miller et Marschall 1965) est faible mais plus important que le laisserait supposer l'innervation périvasculaire. Quelques observations, d'ailleurs controversées, semblent indiquer que le contenu en catécholamines de l'utérus est influencé par l'état hormonal de l'animal :

a) par le cycle œstrien

Selon Rudzik et Miller (1962), la quantité totale et la concentration en adrénaline de l'utérus sont basses en dioestrus et augmentent avec l'œstrus. Dans les même conditions, la quantité de noradrénaline contenue dans l'utérus ne varie pas mais sa concentration diminue du fait que le poids de l'utérus augmente pendant l'œstrus. Des phénomènes analogues ont été rapportés chez la Lapine et chez la Femme (Cha et Col. 1965).

b) par la gestation

Wurtman et Col. (1964) constatent des fluctuations périodiques du contenu en catécholamines de l'utérus de Ratte en début de gestation ainsi qu'une augmentation importante de ces mêmes substances avant la parturition. En 1965, Cha et Col. constatent que les concentrations en adrénaline et en noradrénaline de l'utérus diminuent de façon significative pendant la gestation chez la Lapine. Si Rosengren et Sjoberg (1968) constatent également une dimi-

nution de la concentration en noradrénaline de l'utérus chez les Lapines pleines depuis une ou deux semaines, par rapport aux témoins, ils trouvent par contre une augmentation du contenu total de l'utérus,en noradrénaline,pendant cette période. Après la troisième semaine, le contenu total en noradrénaline diminue lentement et devient inférieur à celui de l'utérus des Lapines non pleines et, en fin de gestation, l'utérus est presque complètement dépourvu de noradrénaline.

c) par des traitements hormonaux

D'après Sjoberg (1968) le contenu total de l'utérus en noradrénaline serait augmenté chez la Lapine sous l'influence des oestrogènes, au contraire, pour Spratto et Miller (1968), il n'y aurait aucune variation du contenu en noradrénaline de l'utérus de Ratte après différents traitements hormonaux.

La seule catécholamine synthétisée par l'utérus est la noradrénaline car cet organe est démuni de PNMT (Wurtman 1963), enzyme de méthylation de la noradrénaline en adrénaline. Par contre, s'il ne peut synthétiser l'adrénaline, l'utérus possède un mécanisme pour la capter et la lier (Wurtman et Col. 1964) bien qu'on ne sache pas s'il s'agit d'un processus d'inactivation ou de mise en réserve pour un usage ultérieur, car,pendant la parturition, l'utérus de Ratte libère 80 % de l'adrénaline qu'il contient en moins de six heures (Wurtman et Col. 1964).

Quelle que soit leur origine, surrénalienne ou nerveuse, les catécholamines plasmatiques se comportent comme un pool unique (Axelrod 1965). Seule, une très faible fraction des catécholamines libres est recaptée par les sites récepteurs des tissus effecteurs et c'est cette fraction qui est responsable de la réaction des tissus.

De nombreux travaux ont établi de façon certaine qu'au cours de la gestation se produisent des variations du taux plasmatique de nombreuses hormones (Cf Fuchs et Klopper 1971), en particulier les glucocorticoïdes (Assali et col. 1955, Cf Jayle et Pasqualini 1965), la progestérone (Cf Solomon et Fuchs 1971) et les oestrogènes (Cf Beling 1971). Il a d'autre part été prouvé que ces hormones participent de façon importante à la régulation du métabolisme des catécholamines soit en agissant sur la synthèse et la libération de ces médiateurs, soit en agissant sur leur dégradation (Cf Pohorecky et Wurtman 1971, Holzbauer et Youdim 1973).

Les variations du métabolisme des catécholamines observées au niveau de l'utérus pendant le cycle oestrien ou la gestation ne sont donc peut-être qu'un aspect local d'un phénomène général.

Nous avons pensé que le métabolisme des catécholamines à l'échelle de l'animal était peut-être modifié chez la femelle gestante par rapport à la femelle témoin. C'est pourquoi, nous avons décidé d'étudier :

a) l'évolution des stocks de catécholamines dans les surrénales ainsi que l'évolution des taux plasmatiques et urinaires de ces substances pendant la gestation chez la Ratte et la Lapine.

b) l'évolution des activités MAO (monoamine-oxydase) et COMT (catéchol-O-méthyltransférase) au cours de la gestation chez la Ratte.

c) l'accumulation physiologique et la dégradation de l'adrénaline-^{3}H exogène pendant la gestation chez la Ratte.

d) l'influence du traitement par la Réserpine et le Niamide sur le métabolisme des catécholamines pendant la gestation chez la Ratte.

Enfin, nous avons recherché quel pouvait être chez la femelle gestante et parturiente, l'intérêt d'une variation du taux de métabolisme des catécholamines en étudiant l'évolution de la charge en glycogène du foie, du coeur et de l'utérus au cours de la gestation.

PREMIERE PARTIE

Evolution des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires de l'adrénaline et de la noradrénaline ainsi que du taux urinaire de l'AVM au cours de la gestation chez la Ratte et la Lapine.

Influence de la surrénalectomie de la Ratte sur le taux des catécholamines plasmatiques en fin de gestation.

Effet du traitement compensateur par l'Hydrocortisone.

I - ETUDE DE L'EVOLUTION DES TAUX D'ADRENALINE ET DE NORADRENALINE AU COURS DE LA GESTATION DANS LES SURRENALES DE RATTE ET DE LAPINE

1°) Mise au point des connaissances

La seule référence actuelle sur ce sujet est, à notre connaissance, celle de Goodall et Diddle (1971). Dans cette étude portant sur quatre espèces différentes,les auteurs ont étudié chez 18 Chèvres, 12 Moutons, 42 Chats et 45 Rats, l'évolution du taux des catécholamines surrénaliennes au cours de la gestation. Du fait du petit nombre d'animaux et du grand nombre de stades envisagés, cette étude ne fait pas appel à l'analyse statistique, les valeurs déterminées étant dans les meilleurs cas (Rat et Chat) la moyenne de trois déterminations. Les auteurs concluent que la gestation, la parturition et le post-partum ne provoquent aucune altération significative du contenu en adrénaline et en noradrénaline de la surrénale.

Nous nous sommes attachés à l'étude de l'évolution des taux de catécholamines surrénaliennes au cours de la gestation chez la Ratte et la Lapine gestantes puisque depuis Euler (1946) on sait que la surrénale est la principale source d'adrénaline chez le mammifère adulte.

2°) Matériel et Méthodes

A) Animaux

Rattes : nos expériences portent sur des femelles Sherman élevées en Laboratoire ou y ayant séjourné au moins pendant un mois avant la mise en expérience. Elles sont gardées dans une animalerie maintenue à 21°C±1° avec alternance naturelle des jours et des nuits. Elles reçoivent ad libitum une alimentation commerciale et de l'eau (UAR 103 entretien-élevage).

Lapines : Nos expériences portent sur des femelles de race néo-zélandaise ayant séjourné au moins un mois au laboratoire avant la mise en expérience. Comme les Rattes, elles reçoivent ad libitum une alimentation commerciale (UAR 111). Elles sont soumises à l'alternance naturelle des jours et des nuits mais sont gardées dans une animalerie dont la température est maintenue à 18°C.

B) Datation des femelles pleines

Rattes : Elles sont mises en présence des mâles le soir à 18 h., à raison de 1 mâle pour 6 femelles. Les mâles sont retirés le lendemain matin à 9 h. Les femelles, présumées pleines, sont alors datées 0 jpc. Leur état de gravidité est confirmé 14 j plus tard par palpation.

Dans une de nos expériences (Parvez et Col. 1972), nous avons déterminé, dans les conditions du laboratoire, la période de parturition chez les Rattes Sherman : la mise bas survient entre 21 jpc 8 h a. m. et 22 jpc 2 h p. m. comme valeurs extrêmes.

Lapines : Elles sont mises en présence du mâle et gardées à vue jusqu' à l'accouplement. Elles sont alors datées 0 jpc. Comme pour les Rattes, leur état de gravidité est vérifié 14 j plus tard par palpation. La période de parturition chez ces Lapines s'étale du 30ème jour révolu au 33ème jour post-coïtum.

Pour les Rattes comme pour les Lapines, le moment de la parturition est celui où approximativement le dernier foetus n'est pas expulsé (vérification par palpation).

C) Isolement des catécholamines surrénaliennes

Les Rattes sont sacrifiées par rupture des vertèbres cervicales, les Lapines anesthésiées par du Nembutal (Pentobarbital sodique) à 6% à raison de 0, 4 ml/kg de Lapine. Les surrénales sont immédiatement excisées, nettoyées et pesées. Elles sont ensuite broyées dans de l'acide trichloracétique à 4% à 5°C. Le broyat est centrifugé à 6.000 g pendant 8 mn. Les catécholamine sont directement dosées dans le surnageant, conservé éventuellement au congélateur à -28°C.

D) Dosage fluorométrique des catécholamines

a) Principe :La réaction de base de ce dosage est la transformation, par oxydation, de la noradrénaline et de l'adrénaline en composés fluorescents la noradrénolutine et l'adrénolutine.

b) Méthodologie : La mise au point de ce dosage et le perfectionneme de chacune des étapes s'étalent de 1918 (mise en évidence de la fluorescence du composé oxydé) à environ 1967.

La première méthode de dosage basée sur ce principe, dit du trihydroxyindole (THI), fut décrite par Lund (1949). Les nombreuses modifications apportées à ce dosage portent principalement sur l'agent oxydant : l'iode pour Euler (1956), Shore et Olin (1958) et Crout (1961 b), le ferricyanure pour Price et Price (1957) Bertler et Col. (1958), Vendsalu (1960) et Euler et Floding (1955). Certaines modifications accessoires portent sur la concentration de la soude mais la plupart des méthodes utilisent l'acide ascorbique comme agent stabilisateur des lutines.

Les lutines dérivant de l'adrénaline et de la noradrénaline possèdent des spectres d'activation et d'excitation (Fig 1) respectivement différents. (Goldenberg et Col. 1954) ce qui permet de les doser simultanément par fluorescence dans la même solution.

c) Choix de la méthode : Nous avons suivi la méthode modifiée de Euler et Lishajko (1961) utilisant le ferricyanure de potassium comme agent oxydant et le mélange soude-acide ascorbique pour déterminer, à un seul pH, 6,5 , de façon simultanée, la noradrénaline et l'adrénaline.

La fluorescence des dérivés oxydés est mesurée à l'aide d'un fluoromètre Eppendorf fonctionnant avec deux couples de filtres (Cohen et Goldenberg 1957, Price et Price 1957). Les couples de filtres sont respectivement :

Primaire (activation)	Secondaire (excitation)
431mμ.....	540 mμ (Jaune)
409mμ.....	505mμ (Vert)

Leurs situations respectives par rapport aux pics d'émission et de fluorescence de l'adrénaline et de la noradrénaline sont précisées sur la Fig 1. Dans les méthodes basées sur les différences dans les spectres d'activation et d'excitation de l'adrénaline, la meilleure discrimination obtenue avec un spectrofluorimètre est 6/1 et avec un appareil à filtre 3/1 (Iversen 1967 a).

On a vérifié la linéarité de la relation existant entre la quantité de catécholamine contenue dans l'échantillon et l'intensité de fluorescence mesurée (Fig 2 a et b).

Nous avons fait des tests de récupération en dosant des échantillons contenant des quantités connues d'adrénaline et de noradrénaline en solution dans l'acide acétique 0,25N, ou dans l'eau bidistillée. Les résultats sont donnés dans les tableaux 1 et 2.

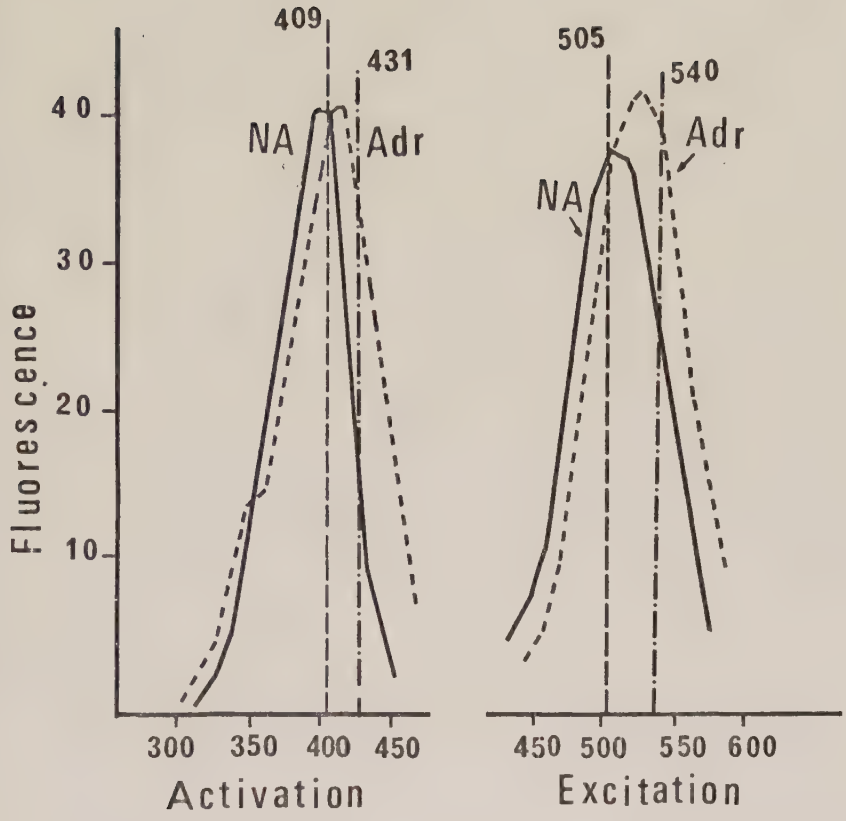


Fig. (1)

Spectres d'activation et d'excitation de l'adrénaline (Adr) et de la noradrénaline (NA) d'après Iversen (1967 a).

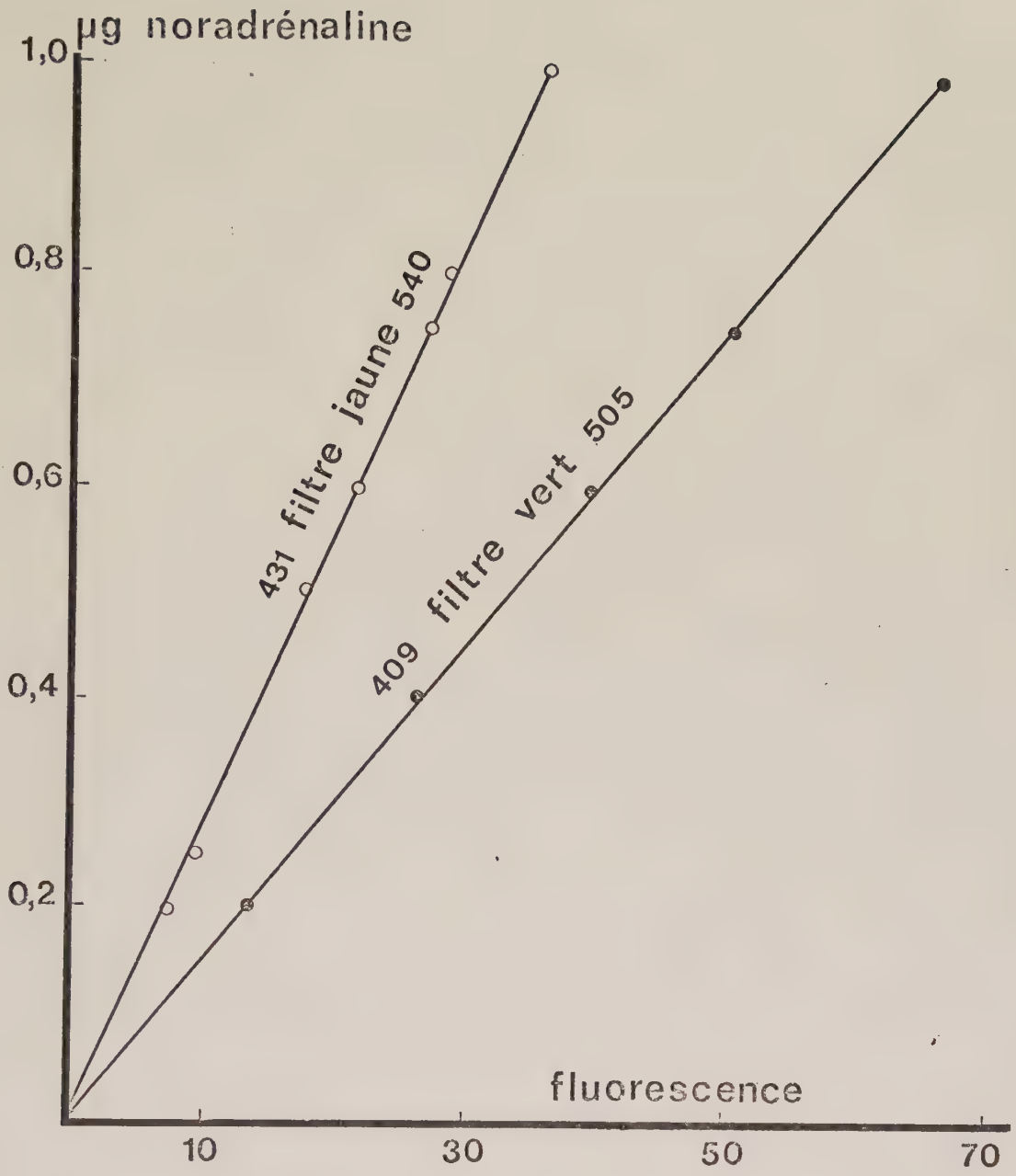


Fig . (2a)

Intensité de la fluorescence du dérivé d'oxydation de la noradrénaline mesurée avec les deux couples de longueurs d'onde , en fonction des quantités de noradrénaline .

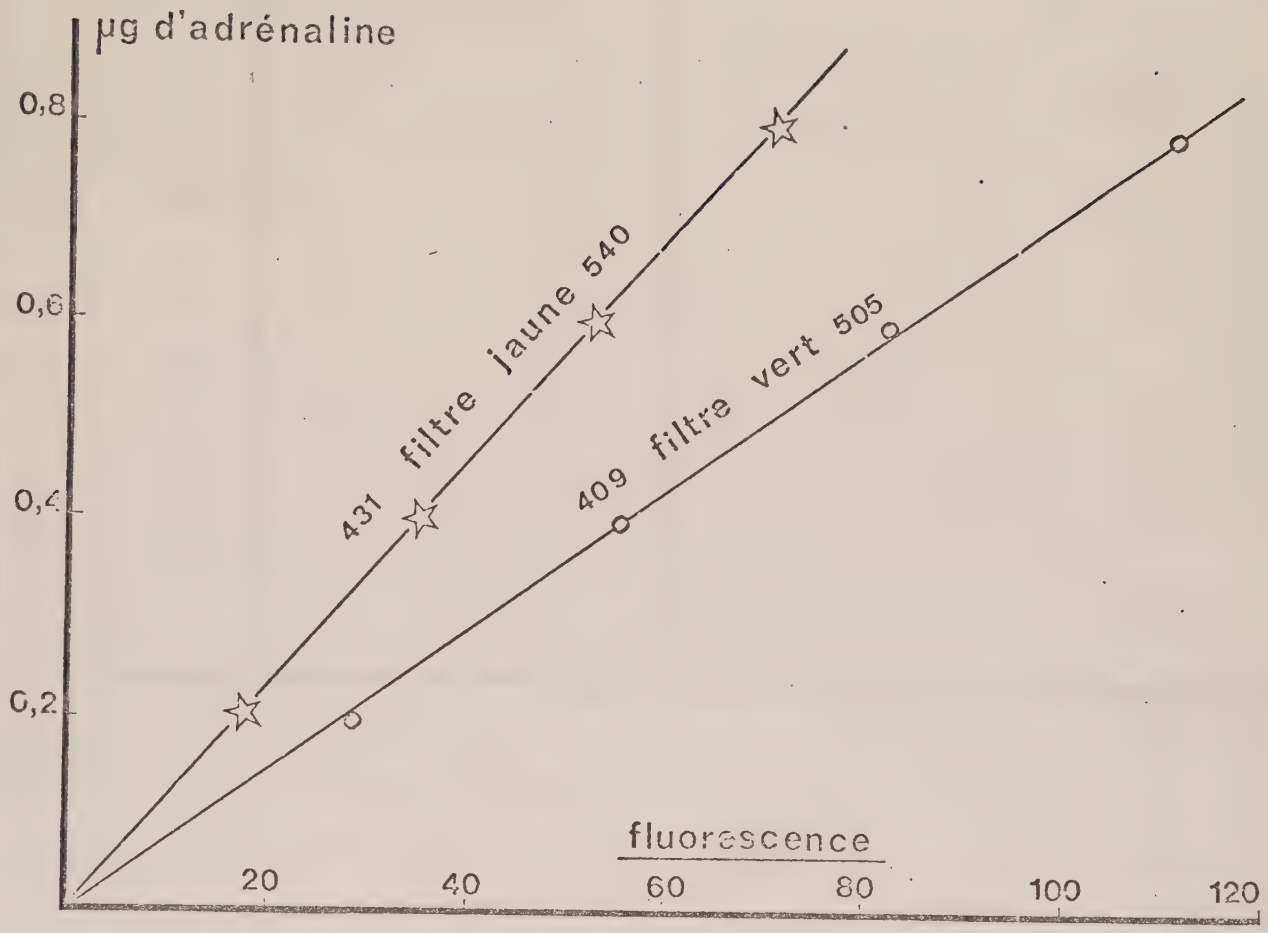


Fig. (2b)

Intensité de la fluorescence du dérivé d'oxydation de l'adrénaline mesurée avec les deux couples de longueurs d'onde, en fonction des quantités d'adrénaline.

Groupe A	filtre Vert b-505 + 405 filtre Jaune b-540 + 433	Groupe B	filtre Vert b-505 + 409 filtre Jaune b-540 + 431

	GROUPE A		GROUPE B	
	Vert	Jaune	Vert	Jaune
Test - Blanc A. 0,5 µg	34,9	55,8	16,6	31,4
Test - Blanc N A. 0,5 µg	29,6	15,7	14,7	8,9
Test - Blanc Mélange A. 0,5 µg + NA. 0,5 µg	64,6	73,0	31,9	41,9

Dosage A et NA dans un mélange

Groupe A Adrénaline 0,51 µg
Noradrénaline 0,48 µg

Groupe B Adrénaline 0.52 µg
Noradrénaline 0,49 µg

Pourcentage de récupération

Groupe A Adrénaline 102 %
Noradrénaline 96 %

Groupe B Adrénaline 104 %
Noradrénaline 98 %

Tableau (1)

Comparaison entre les lectures des déviations obtenues avec deux couples A et B de filtres différents utilisant les même filtres secondaires mais des filtres primaires différents. Dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline contenues dans un mélange de concentrations respectives connues, et pourcentages de récupération de ces deux substances avec les deux groupes de filtres utilisés.

Quantité ajoutée en µg	Quantité de Noradrénaline extraite en µg	Quantité d'Adrénaline extraite en µg	Pourcentage d'Adrénaline retrouvé	Pourcentage Noradrénaline retrouvé
Ad.1+Na 1	0,96 (0,48)	1,03 (0,51)	103	96
Ad.A+Na 1	0,96 (0,48)	0,96 (0,48)	96	96
Ad.A+Na 1	0,92 (0,46)	1,03 (0,52)	103	92
Ad.0,5+Na 0,5	0,48	0,53	106	96
Ad.0,5+Na 0,5	0,53	0,51	102	106
Ad.0,5+Na 0,5	0,48	0,47	84	96
Ad.0,5+Na 0,5	0,48	0,51	102	96
Ad.0,5+Na 0,5	0,49	0,52	104	98
Ad.0,5+Na 0,5	0,55	0,46	92	110
Ad. 5 +Na 5	4,95 (0,50)	5,23 (0,52)	126	99
$\overline{X}$ de récupération	0,49	0,50	103	98
SEM	0,016	0,06	3,1	1,7

96,3 < pourcentage de récupération de Na < 99,7

99,9 < pourcentage de récupération de Ad < 106,1

Tableau (2)

Pourcentage de récupération du dosage

(Les valeurs entre parenthèses sont les valeurs théoriques ramenées proportionnellement au mélange moyen Ad 0,5γ + NA 0,5γ)

E) Analyse statistique des résultats

a) Tous les résultats sont exprimés sous la forme :

$$\overline{X} \pm SEM_{\overline{x}}$$

où :

$\overline{X}$ représente la moyenne et

$SEM_{\overline{x}}$ l'erreur standard sur la moyenne.

b) Nous avons utilisé le test "t" de Student (Fisher 1947) pour comparer les moyennes de la même variable, dans deux conditions expérimentales différentes, "t" étant calculé comme suit :

$$\overline{X} = \frac{\Sigma X}{n}$$

où :

"n " représente le nombre de cas.

$$\sigma^2 = \frac{\Sigma (\overline{X}-X)^2}{n-1}$$

$$SEM = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\overline{X}_1 - \overline{X}_2}{\sqrt{(SEM_{\overline{x}_1})^2 + (SEM_{\overline{x}_2})^2}}$$

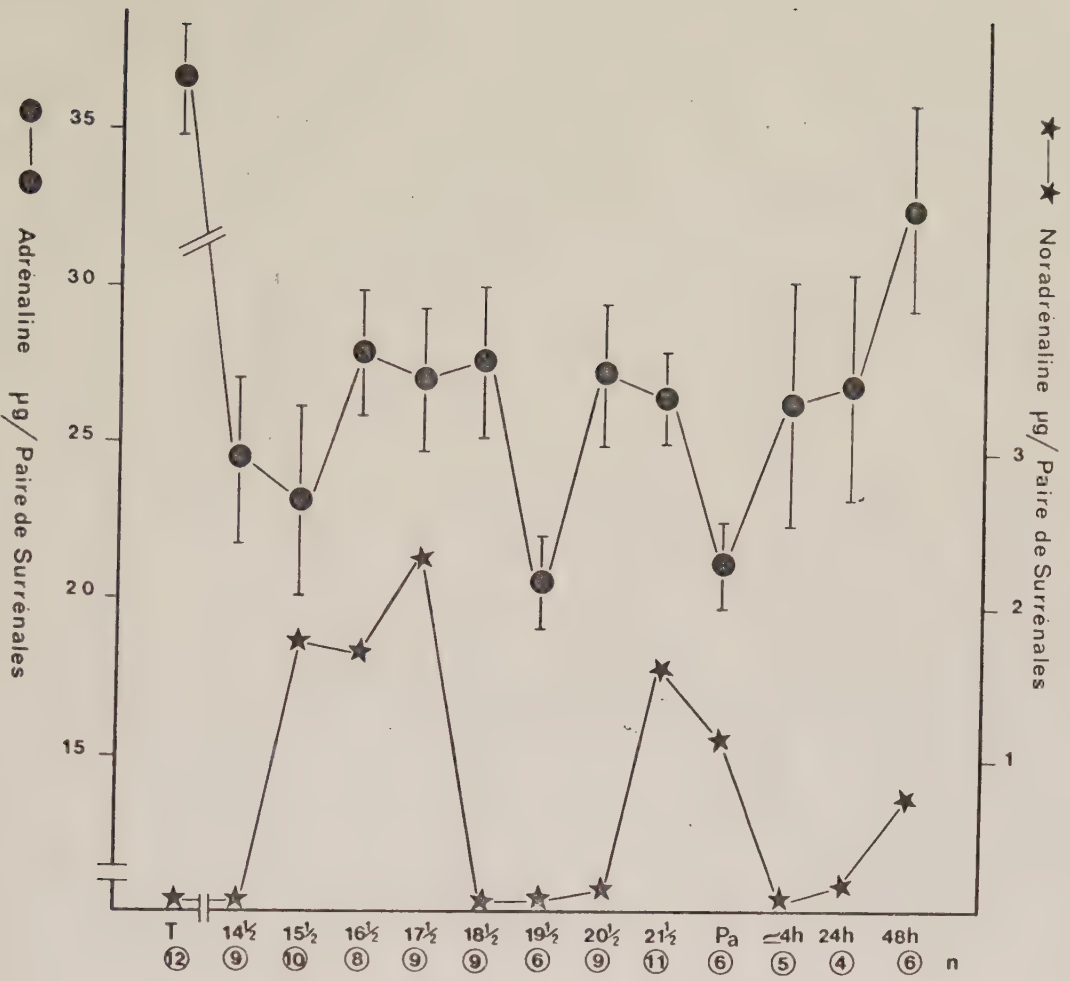
Les niveaux de signification utilisés étant :

$0,02 < P < 0,05$	probablement significatif
$P < 0,02$	significatif
$P < 0,01$	très significatif
$P < 0,001$	hautement significatif

3°) Résultats

A) Chez le Rat

La Fig 3 indique le niveau des stocks d'adrénaline et de noradrénaline surrénaliens exprimé soit en µg/g de surrénale soit en µg/paire de surrénales chez des Rattes témoins, gestantes ou postpartum. Ces deux modes d'expression permettent d'éliminer les variations qui seraient dues à une hypertrophie générale de la surrénale pendant la gestation. Quel que soit le mode d'expression des résultats, l'adrénaline surrénalienne des Rattes gestantes ou postpartum (jusqu'à 24 h pp) est significativement plus faible que chez les



Légendes Fig. 3 A et B.

Evolution des stocks de Noradrénaline et d'adrénaline chez des rattes gestantes entre le 14eme jour de gestation et le 2eme jour post-partum (48hpp). T = Témoins, Pa = Parturition, n = nombre de déterminations individuelles.

Analyse statistique

Adrénaline/paire
T et 14 1/2 $P < 0,001$
T et 16 1/2 $P < 0,01$
T et 24h $0.,02 < P < 0.,05$
Pa et 48h $P < 0.,01$

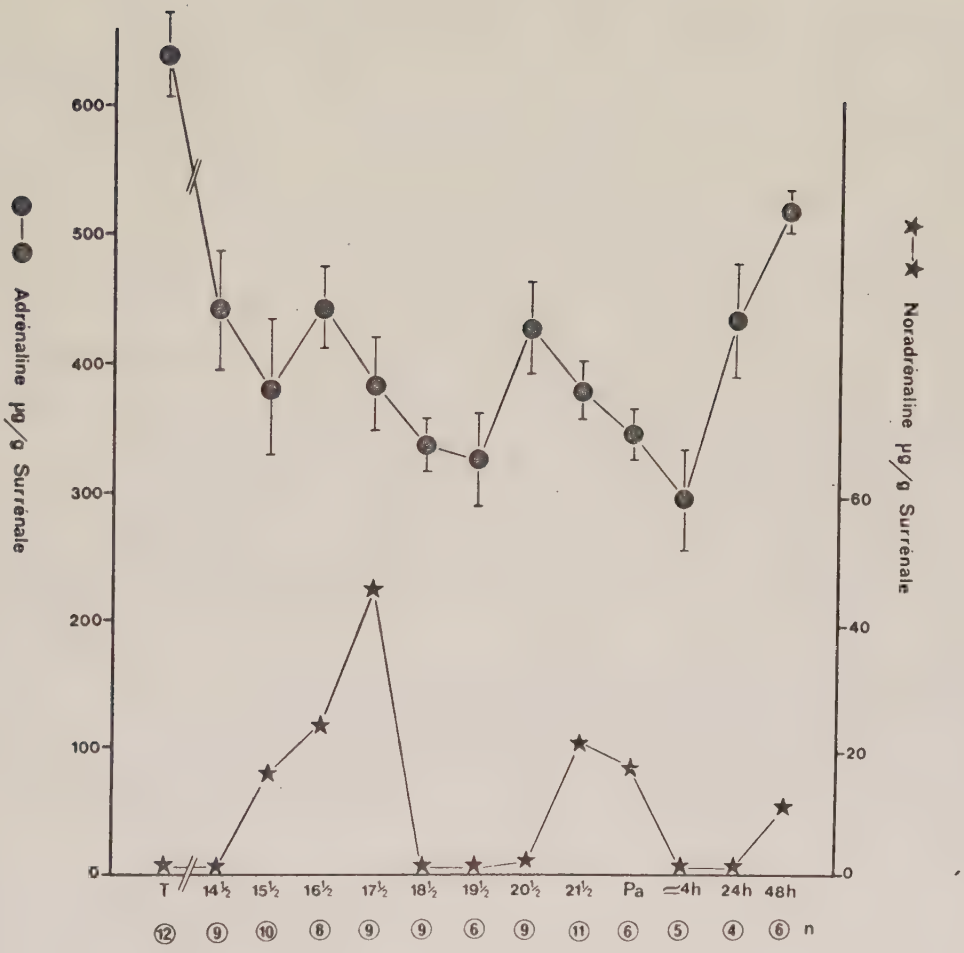


Fig. (3b)

Anylase statistique

Adrénaline/g

T et 14 1/2	$P < 0.01$
T et 16 1/2	$P < 0.001$
T et 48h	$P < 0.01$
16 1/2 et 19 1/2	$P < 0.02$
19 1/2 et 20 1/2	$P < 0.05$
20 1/2 et 24h	$P < 0.05$
4h et 48h	$P < 0.001$

Rattes témoins. Le minimum est obtenu pour 19 j 1/2 et 4 h postpartum dans les deux cas, ces deux valeurs n'étant pas significativement différentes. Après 4 h postpartum, les stocks d'adrénaline se reconstituent tout en restant, à 48 h postpartum, significativement différents de la valeur témoin quand on tient compte du poids des surrénales.

La noradrénaline passe par un maximum à 17 j 1/2 dans les deux modes d'expression. Elle est au niveau le plus bas de 18 j 1/2 à 20 j 1/2 puis, à 21 j 1/2, elle présente un autre pic significativement différent de la valeur témoin. Enfin, comme celui de l'adrénaline, son taux présente un nouveau minimum entre la parturition et 4 h postpartum pour augmenter de nouveau. Pour 8 stades (T, 14 j 1/2, 18 j 1/2, 19 j 1/2, 20 j 1/2, 4 h pp et 24 h pp) des 13 envisagés, les valeurs obtenues pour la noradrénaline sont à la limite de sensibilité du dosage. Comme il n'était pas possible de calculer la SEM pour ces valeurs, nous ne l'avons donnée pour aucun des stades considérés.

Le rapport $\frac{A}{A+N}$ qui traduit le taux de méthylation de la noradrénaline en adrénaline (Fig 4) demeure inchangé au cours de la gestation et du post partum.

Par contre, la somme A + N (Fig 4) qui représente la quantité globale de l'adrénaline et de la noradrénaline contenue dans la surrénale montre une évolution identique à celle de ces deux substances.

B) Chez le Lapin

En fin de gestation, la Fig. 5 montre que la quantité d'adrénaline contenue dans les surrénales est significativement plus faible que chez les Lapines témoins. Cette figure montre aussi que dès la fin de la parturition, les stocks d'adrénaline se reconstituent. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de la noradrénaline dans les surrénales.

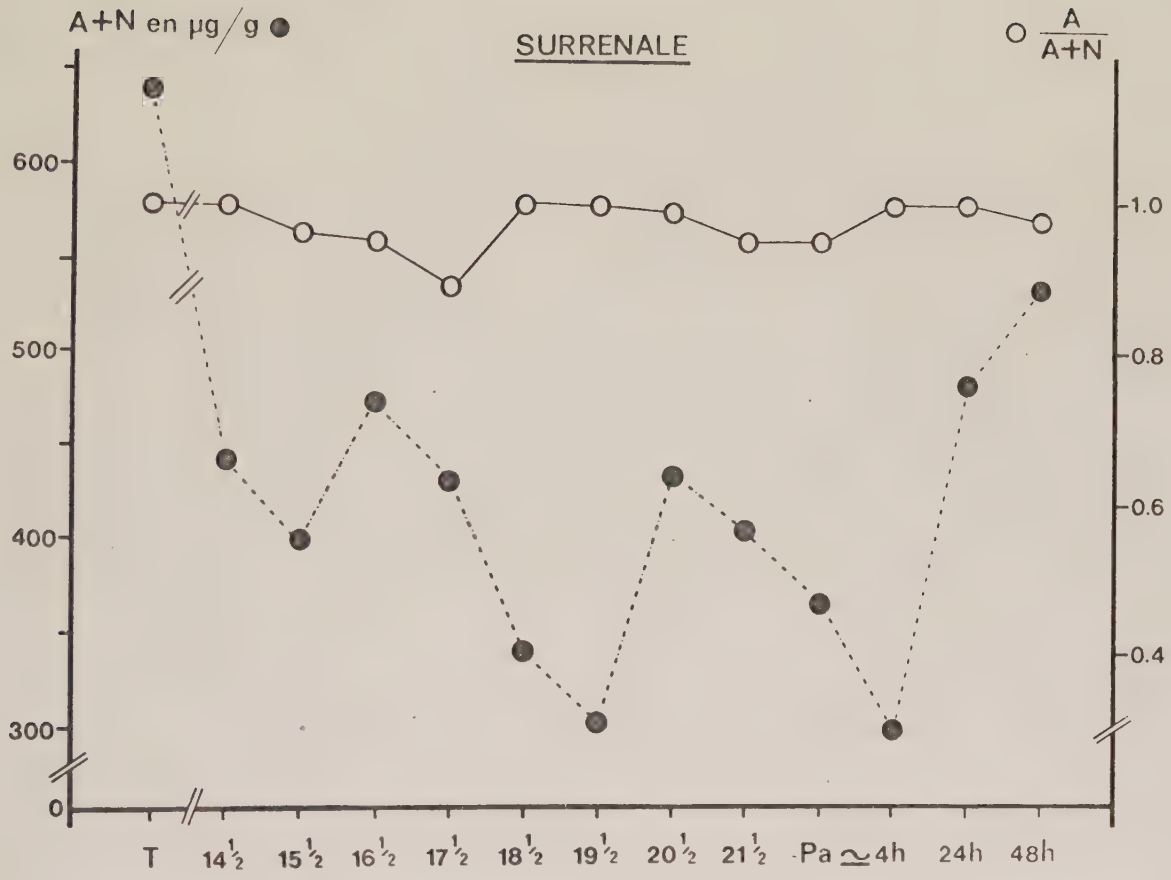


Fig. (4)

Evolution du rapport $\frac{A}{A+N}$ et de la somme A+N dans les surrénales de Rattes du 14eme j pc à 48h post-partum.

T = Ratte témoin

Pa = Parturition

Chaque valeur est la moyenne d'au moins 8 animaux.

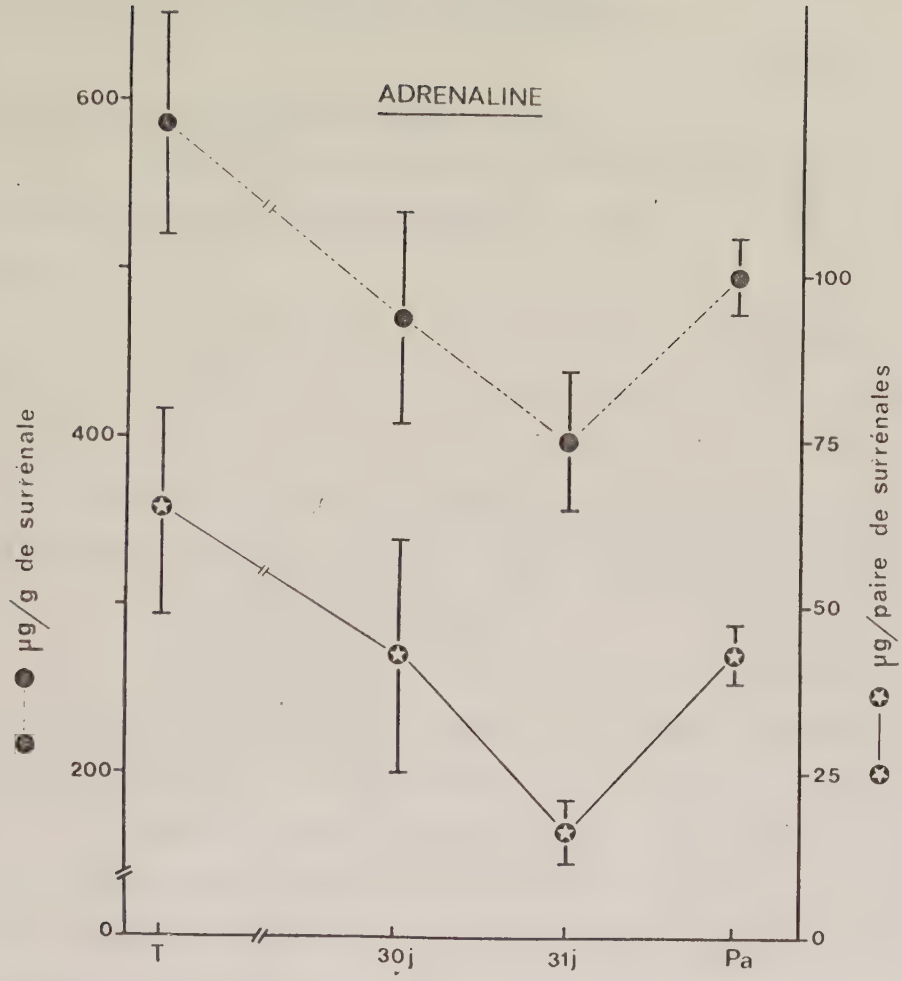


Fig. 5

Evolution des stocks d'adrénaline chez des lapines gestantes entre le 30eme j de gestation et la parturition.

T = Lapines témoins P = Parturition

Analyse statistique

Adrénaline / paire

C & 31j $P < 0,02$

Adrénaline / g

C & 31j $P < 0.02$

II - EVOLUTION DES TAUX PLASMATIQUES DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE CHEZ LA RATTE ET LA LAPINE EN COURS DE GESTATION, PARTURITION ET POSTPARTUM

1°) Mise au point des connaissances

Depuis peu seulement, des auteurs se sont attachés à l'étude du métabolisme des catécholamines en relation avec le cycle sexuel et la gestation.

L'adrénaline liée de l'utérus, contrairement à l'adrénaline liée du coeur est sujette à des fluctuations périodiques en relation avec le cycle oestrien (Rudzik et Miller 1962, Wurtman et Col. 1963). Il a d'autre part été montré que les variations du taux des catécholamines circulantes n'étaient pas suffisantes pour expliquer les variations observées dans l'utérus (Wurtman et Col. 1963, Kopin et Wurtman 1963).

Les fluctuations du contenu des surrénales en adrénaline et en noradrénaline chez la Ratte et la Lapine gestantes (Parvez et Col. 1973 b, 1974 b) devraient avoir un retentissement sur le taux plasmatique de ces substances.

Hochuli et Col. (1956), Israel et Col. (1959) et Zuspan et Col. (1962) n'observent aucune variation significative du taux plasmatique de la noradrénaline avant et pendant le travail de Femmes parturientes normales. Les résultats rapportés pour l'adrénaline sont variables et du fait des faibles concentrations de cette hormone dans le sang, sans doute sujet à caution. Il semble y avoir un léger accroissement du taux plasmatique de l'adrénaline à la fin du travail.

Green et Miller (1966) trouvent que la femelle en oestrus ou gestante présente, chez le Rat, un taux de catécholamines plasmatiques inférieur à celui du mâle, lui-même inférieur à celui de la femelle en dioestrus ou en métaoestrus. Dans cette étude, ni le nombre de cas, ni le stade de la gestation ne sont précisés, de plus, aucune référence statistique n'est mentionnée.

Dans un travail récent, Zuspan et Zuspan (1973) montrent pour la première fois chez la Femme une augmentation du taux plasmatique de l'adrénaline et de la noradrénaline au moment de l'ovulation, coïncidant avec le pic de LH déjà connu à ce stade.

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'évolution des taux plasmatiques de l'adrénaline et de la noradrénaline au cours de la gestation dans les deux espèces précédemment étudiées.

2°) Isolement des catécholamines plasmatiques

A) Prélèvement du sang

Au stade choisi, les Rattes sont sacrifiées par rupture des vertèbres cervicales et 2 à 5 ml de sang sont immédiatement prélevés par ponction aortique lente avec une seringue héparinée. Le sang est ensuite transvasé dans un tube à centrifuger contenant 4 ml d'un mélange anticoagulant-antioxydant composé de thiosulfate de sodium à 3% et de fluorure de sodium à 2% (Weil-Malherbe et Bone 1954). Le sang de trois Rattes au moins est collecté dans le même tube jusqu'à concurrence d'un volume de 15 ml, quantité minimum requise par le seuil de sensibilité du dosage. Une fois centrifugé, le plasma surnageant est isolé et conservé au congélateur (-28°C) jusqu'à l'isolement chromatographique des catécholamines.

A la date choisie, les Lapines sont anesthésiées au Nembutal (0, 4 ml /kg) et 20 ml de sang au maximum sont prélevés par ponction aortique et transvasés dans un tube contenant 4 ml du même mélange.

B) Isolement chromatographique des catécholamines plasmatiques et dosage

Le dosage d'extraits de sang total donne des taux de catécholamines faibles et variables. Comme d'après Valk et Price (1956) et Anton et Sayre (1962) il n'existe pas des quantités de catécholamines décelables dans les éléments figurés du sang, il est préférable d'effectuer les dosages sur le plasma ou le sérum plutôt que sur le sang total.

Deux méthodes ont été généralement employées :

*) adsorption des catécholamines du plasma directement sur des colonnes ou dans un bain d'alumine activée (Weil-Malherbe et Bone, 1952, Price et Price, 1957, Manger et Col. 1959), puis élution par de l'acide acétique ou perchlorique dilué (Cohen et Goldenberg 1957, Anton et Sayre 1962).

*) précipitation des protéines sériques ou plasmatiques par de l'acide perchlorique, puis purification sur des résines échangeuses d'ions (Bertler et Col. 1958, Vendsalu, 1960, Haggendal, 1963). Weil-Malherbe et Bone (1957) ont même utilisé une combinaison des deux pour la purification : adsorption sur alumine puis passage sur une résine échangeuse d'ions.

Nous avons suivi la méthode la plus communément employée pour isoler les catécholamines plasmatiques : celle de Euler et Lishajko (1961) utilisant la chromatographie sur colonne d'alumine activée selon les méthodes combinées de Whitby et Col. (1961) et Anton et Sayre (1962).

a) Activation de l'alumine

Après avoir porté à ébullition pendant 45 mn à 90° - 100°C, avec agitation constante, une suspension de 200 g d'alumine dans 1 litre d'HCl 2N, on laisse décanter et on élimine le surnageant qui entraine ainsi les particules les plus fines et les contaminants solubles. Ce premier sédiment est remis deux fois en suspension, lavé dans 1 litre d'HCl 2N à 70°C pendant 10 mn sous agitation constante et décanté. Le troisième sédiment est traité de la même façon par 1 litre d'HCl 2N à 50°C. Le cinquième sédiment est alors lavé 20 à 25 fois dans 200 ml d'eau bidistillée, décanté et repris à chaque rinçage jusqu'à ce que le pH du surnageant soit très peu différent de 4.

L'alumine est alors étalée sur un plateau en verre et placée dans une étuve à 50°C pour évaporer le reliquat d'eau distillée. Séche, elle est conservée dans un flacon en verre, bouché, et maintenu à 50°C jusqu'à l'utilisation. Ainsi traitée, l'alumine présente la propriété d'adsorber les catécholamines et peut être utilisée pendant au moins 1 mois.

b) Purification et dosage des catécholamines

La purification des catécholamines se fait sur des colonnes contenant 1 g d'alumine activée amenée à pH 8, 4 par passage d'eau distillée et de 10 ml d'acétate de sodium 0, 2 M ajusté à pH 8, 4 par de la soude. Les échantillons son amenés à pH 8, 4 avec de la soude 0, 5 N et immédiatement passés sur les colonnes. Comme l'adrénaline et la noradrénaline sont instables à la valeur du pH d'adsorption celle-ci doit durer un temps relativement court. On aide le passage avec l'air comprimé de façon que tout l'échantillon passe en 5 à 8 mn. La colonne est alors lavée avec 2 ml d'acétate de sodium pH 8, 4 puis avec 15 ml d'eau bidistillée. On élue les catécholamines fixées sur

l'alumine par 5 ml d'acide acétique, 0, 25 N passé en deux fois.

On a testé l'efficacité de ces colonnes en ajoutant à l'urine une quantité connue d'adrénaline radioactive (DL-Adrénaline ^{14}C-7 tartrate-CEA) ou non et en calculant les pourcentages de récupération (tableau 3). Le rendement moyen de récupération est 90,1% $\pm$ 1, 4, les valeurs extrêmes constatées sont 80, 0% et 102, 8%. Les catécholamines au pH de l'éluat (3) sont stables pendant plusieurs heures à la température ambiante et peuvent êtreconservées au moins un mois au congélateur avant d'être dosées selon la méthode précédemment décrite pour les extraits surrénaliens (Cf page 7).

3°) Résultats

A) Ratte

A 14j 1/2 et 15 j 1/2, le taux de l'adrénaline plasmatique (Fig 6) est significativement plus faible que chez les témoins. De 16 j 1/2 à 18 j 1/2, on constate une augmentation progressive qui aboutit à un taux de 20% supérieur à celui des témoins. Il lui succède une diminution importante qui atteint son maximum à 20 j 1/2. Enfin, une augmentation brutale et très importante commence à 21 j 1/2 et culmine au moment de la parturition à une valeur 107% plus forte que celle des témoins et 530% plus forte que la valeur constatée à 20 j 1/2. Dès la fin de la parturition, le taux de l'adrénaline décroît et 4 h après la parturition n'est déjà plus que le tiers de la valeur maximum.

L'évolution du taux de la noradrénaline est similaire mais moins régulière. A 14 j 1/2 et 15 j 1/2 le taux de la noradrénaline n'est pas significativement différent de celui des témoins. Comme l'adrénaline, la noradrénaline présente ensuite deux pics qui sont en avance de 24 h sur ceux de l'adrénaline, respectivement à 17 j 1/2 et 21 j 1/2. Le minimum est atteint au moment de la parturition et représente 14% de la valeur témoin (Fig 7).

Le rapport $\frac{A}{A+N}$ dans le plasma suit une évolution parallèle à celle de l'adrénaline contrairement à ce que l'on a observé pour les surrénales où il restait à peu près constant au cours de la gestation. (Fig 8).

Par contre, la somme A + N, comme dans les surrénales suit les variations du taux plasmatique des deux catécholamines (Fig 8).

B) Lapine

Chez la Lapine gestante, nous trouvons, en fin de gestation, une évolution analogue à celle observée chez la Ratte. En effet, nous observons

TABLEAU 3

Test d'efficacité des colonnes d'alumine activée :

taux de récupération de l'adrénaline tritiée

(Radioactivité exprimée en C. P. M.)

Radioactivité ajoutée C.P.M.	Radioactivité récupérée C.P.M.	Rendement %
11 000	9 067	82,4
11 000	9 590	87,2
5,500	5 074	92,3
198 725	197 473	99,4
198 725	200 126	100,7
198 725	204 201	102,8
198 725	201 068	101,2
198 725	195 666	98,5
198 725	202 603	102,0
198 725	195 178	92,2
3 003	2 820	93,0
3 003	2 849	95,0
3 003	2 572	86,0
3 003	2 733	91,0
3 003	2 704	90,0
3 003	2 607	87,0
2 771	2 513	91,0
2 771	2 294	83,0
2 771	2 335	84,3
2 771	2 298	83,0
2 771	2 364	85,3
2 771	2 200	80,0
2 771	2 276	82,2
2 771	2 340	85,0
1 251	1 010	80,7
834	678	81,3
417	395	95,0

S (%) = 24 315 $\quad \overline{X}$ = 90,1 % $\quad$ SEM = 1,4

88,7 <Rendement < 91,5

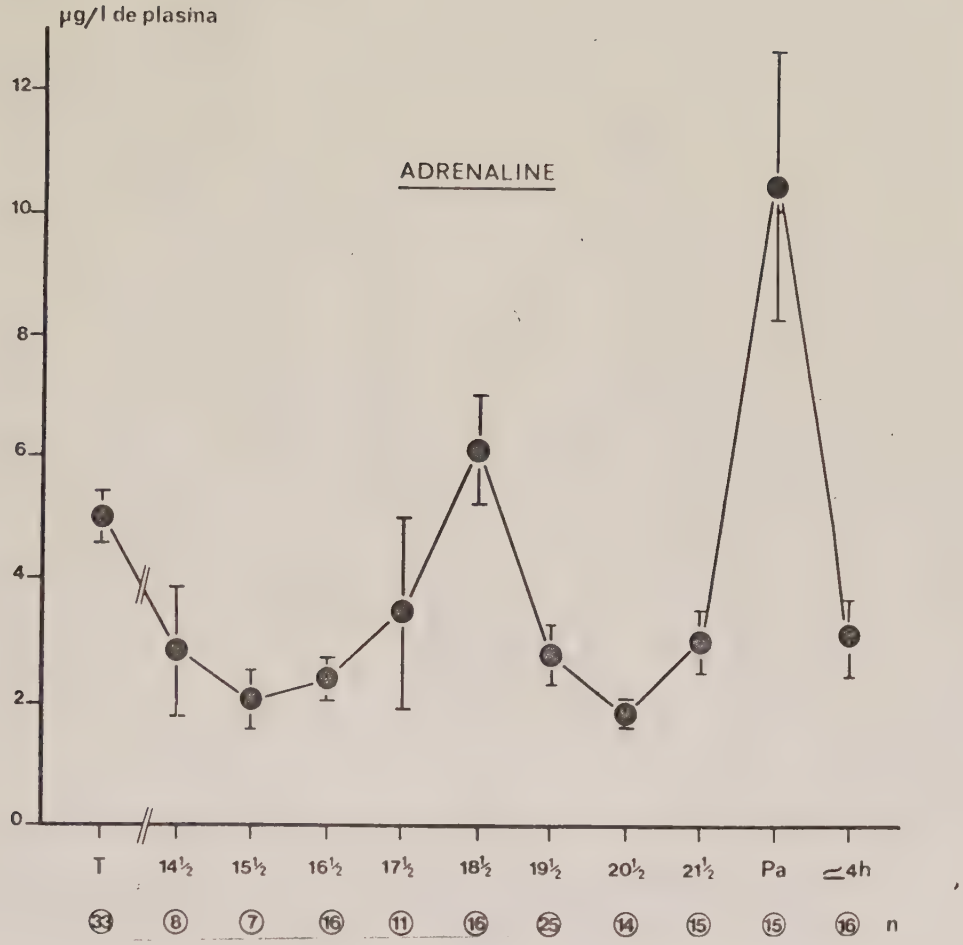


Fig. (6)

Evolution du taux de l'adrénaline plasmatique chez la ratte au cours de la gestation.

T = Témoins Pa = Parturition n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

T et 15 1/2	P < 0,001
18 1/2 et 19 1/2	P < 0,01
21 1/2 et Pa	P < 0,01
Pa et 4hpP	P < 0,01
T et 4hpP	P < 0,05

Fig. (7)

Evolution du taux de la noradrénaline plasmatique chez la ratte au cours de la gestation.

T = Témoins Pa = Parturition n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

20 1/2	et	21 1/2	$P < 0,001$
21 1/2	et	Pa	$P < 0,001$
Pa	et	4hpP	$P < 0,001$
15 1/2	et	16 1/2	$P < 0,001$
15 1/2	et	17 1/2	$P < 0,05$

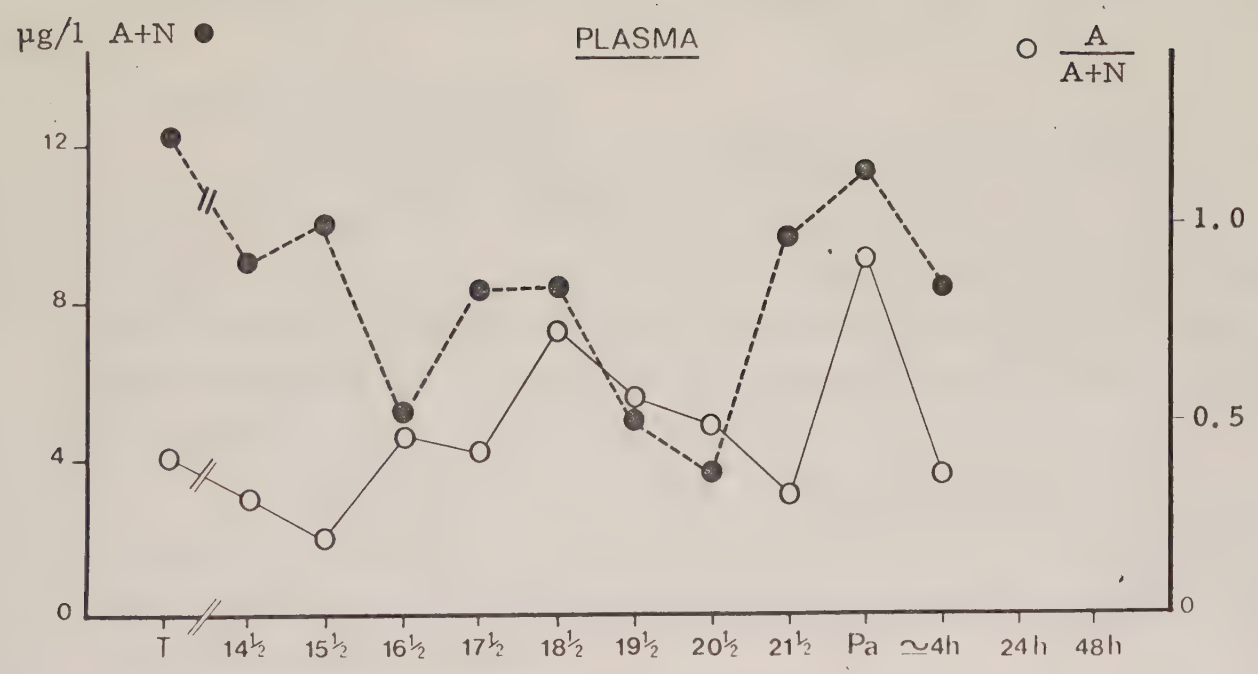


Fig. (8)

Evolution de $\frac{A}{A+N}$ et A+N au cours de la gestation chez la ratte.

à 30 j, soit un peu plus de 1 j avant la parturition, un pic d'adrénaline (Fig 9) et un pic de noradrénaline (Fig 10), la chute du taux de la noradrénaline se produisant comme chez la Ratte, 24 h avant celle du taux de l'adrénaline.

Nous avons également étudié l'évolution des relations A + N et $\frac{A}{A+N}$ (tableau 4). Nous constatons une augmentation très importante de la somme A + N à 30 j pc et une augmentation de 20% du rapport $\frac{A}{A+N}$ un jour après.

III - EVOLUTION DES TAUX D'EXCRETION URINAIRE DE L'ADRENALINE, DE LA NORADRENALINE, ET DE L'AVM CHEZ LA RATTE ET LA LAPINE AU COURS DE LA GESTATION, DE LA PARTURITION ET DU POST PARTUM

1°) Rappel des connaissances

L'excrétion urinaire des catécholamines a été mesurée dans de nombreuses conditions physiologiques et pathologiques. Il est devenu rapidement évident que la noradrénaline urinaire pouvait servir de moyen approximatif de mesure de l'activité nerveuse sympathique alors que l'adrénaline urinaire reflétait le taux de sécrétion de la surrénale et des autres cellules chromaffines (Euler 1971).

Dans beaucoup de situations de stress, particulièrement de stress émotionnels variés, liés à la souffrance, l'anxiété et l'appréhension, les taux d'excrétion urinaires indiquent une augmentation de la sécretion médullaire (Bloom et Col. 1963).

Les études sur l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la noradrénaline chez le mâle ou la femelle non gestante dans différents états physiologiques sont très abondantes, que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal. Par contre, quelques recherches seulement ont été faites pendant la gestation et elles ont toutes, à notre connaissance, porté sur la Femme.

Les études déjà anciennes de Burn (1953) et Castreen (1963) utilisant des techniques de dosages biologiques, apportent des résultats cohérents et ne montrent aucune variation significative de l'excrétion urinaire des catécholamines entre des Femmes enceintes ou non.

Ces auteurs montrent une augmentation de l'excrétion de l'adrénaline et une diminution de l'excrétion de la noradrénaline chez 50% des Femmes pendant le 2ème trimestre de grossesse. Par contre, Zuspan et

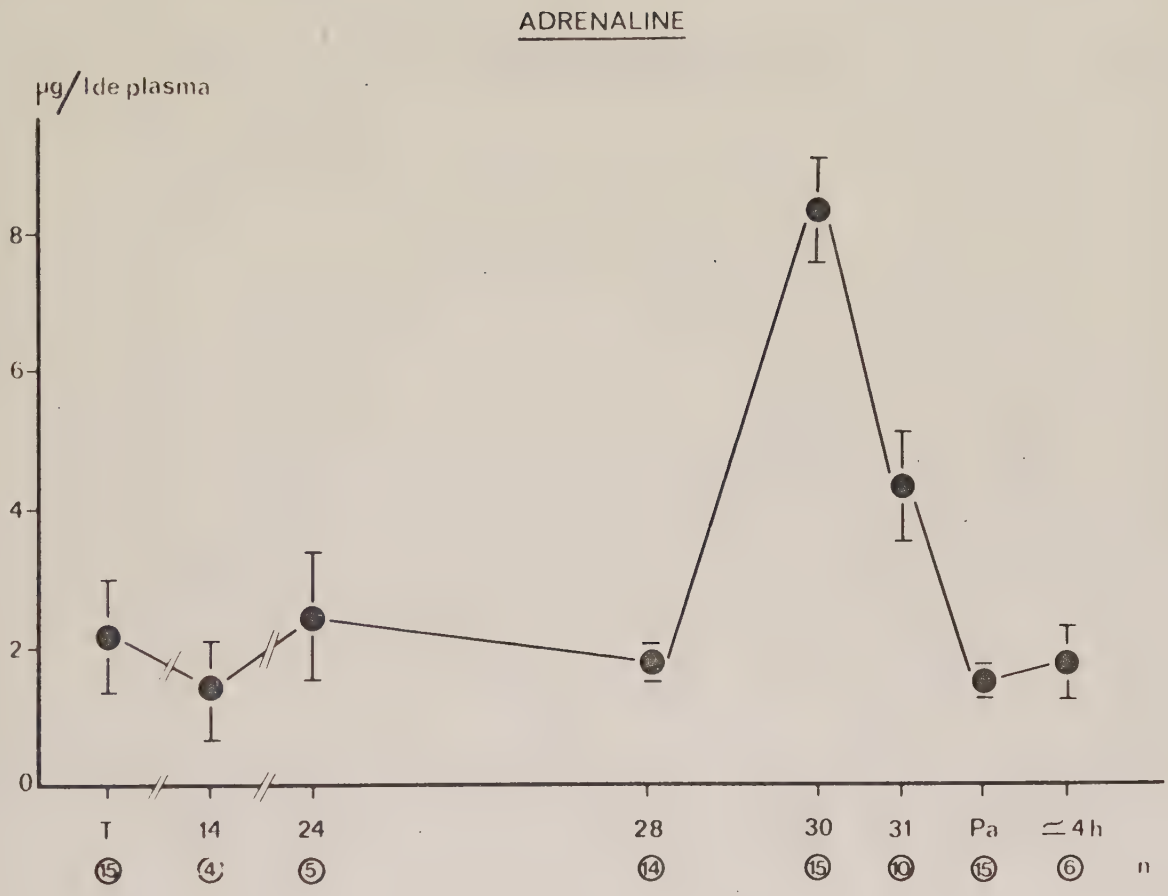


Fig. (9)

Evolution du taux d'adrénaline plasmatique pendant la gestation chez la lapine.

T = Témoins Pa = Parturition 4h = 4h post-parturition

n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

30j	et	T	$P < 0,001$
31j	et	T	$P < 0,01$
31j	et	Pa	$P < 0,01$

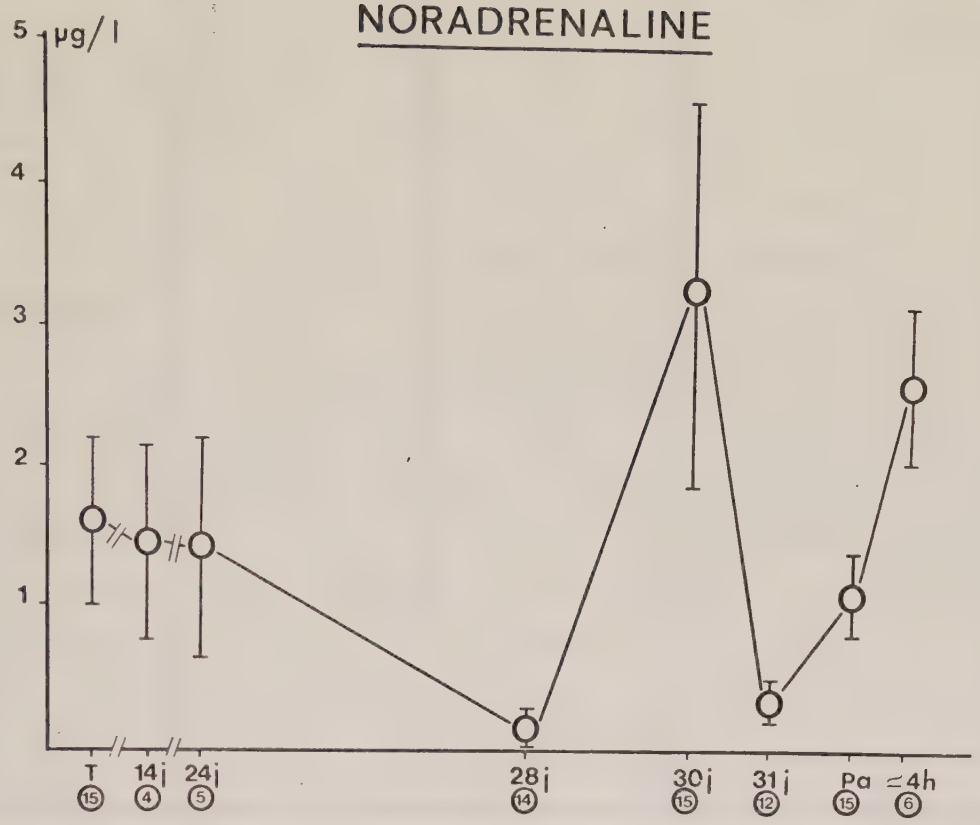


Fig. (10)

Evolution du taux de noradrénaline plasmatique pendant la gestation chez la lapine.

T = Témoins Pa = Parturition 4h = 4h post-partum n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

28j	et	30j	$P < 0,001$
30j	et	31j	$P < 0,001$
31j	et	Pa	$P < 0,02$
31j	et	4hpP	$P < 0,005$
T	et	28j	$P < 0,02$

GROUPE	Nombre de dosages	$\frac{A}{A+N}$	A + N
Témoins	15	0,58	3,83
14 jours pc	8	0,49	2,86
24 jours pc	6	0,63	3,89
28 jours pc	14	0,92	1,95
30 jours pc	15	0,72	11,64
31 jours pc	12	0,94	4,62
Parturition	15	0,58	2,74
4 h Post-Partum	8	0,41	4,4

Tableau (4)

Rapports entre l'adrénaline (A) et la noradrénaline (NA) plasmatiques pendant la gestation chez la lapine.

Col.(1967) et Goodall et Diddle (1971) ne trouvent aucune variation de l'excrétion urinaire des catécholamines pendant la grossesse normale chez la Femme. Enfin, Boyle et Col. (1973) ne trouvent aucune variation significative de l'excrétion des catécholamines et de leur principal métabolite, l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique (AVM) au cours du 2ème et du 3ème trimestres de grossesse normale chez la Femme.

Les résultats concernant la délivrance sont aussi controversés que ceux concernant la gestation. Oesterling et Col. (1962) notent une excrétion accrue des deux catécholamines, particulièrement pendant la parturition mais Brundin et Engström (1961) ne constatent aucune différence entre le taux d'excrétion urinaire de l'adrénaline déterminé 2 h avant et 2 h après la parturition que ce soit dans le cas d'accouchements induits par l'ocytocine ou dans le cas d'accouchements spontanés. Enfin, bien que Goodall et Diddle (1971) pensent trouver une augmentation de l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la noradrénaline au début du travail et du postpartum, il ne semble pas, après calcul des moyennes, que cette légère augmentation soit significative à cause de la grande variabilité des résultats.

Parmi tous ces auteurs, Zuspan (1970) est le seul à collecter des échantillons d'urines de 24 h. Il constate une augmentation de l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la noradrénaline après la parturition chez la Femme normale, mais,à cause de la grande variabilité des résultats, seule l'augmentation de l'excrétion de la noradrénaline (x3) est significative par rapport aux valeurs trouvées chez la Femme normale enceinte ou non.

D'autre part, la seule étude concernant les variations journalières du taux d'excrétion des catécholamines en relation avec le cycle oestrien est à notre connaissance, et d'après les auteurs eux-mêmes, celle de Zuspan et Zuspan (1973). Ces auteurs constatent dans les urines de 24 h l'augmentation progressive de l'excrétion de la noradrénaline pendant les deux jours qui suivent l'ovulation. De plus, ils constatent une augmentation brutale et très importante (x 10) du taux des catécholamines circulantes coïncidant avec le pic de LH qui précède l'ovulation. Il parait cependant nécessaire de préciser que ces résultats ne portent que sur deux Femmes normalement réglées.

Il semble donc, que chez la Femme, le taux d'excrétion des catécholamines n'est pas modifié au cours de la gestation normale, par contre,

le stress psychologique et physique de la parturition entraîne le triplement du taux d'excrétion de la noradrénaline dans les 24 h qui suivent la délivrance (Zuspan 1970).

A cause de l'absence totale d'études faites sur l'animal et à la suite de l'étude de l'évolution des stocks surrénaliens et des taux plamatiques des catécholamines que nous avons menée chez la Ratte et la Lapine, il nous a semblé utile d'étudier l'évolution des taux d'excrétion des catécholamines et de l'AVM au cours de la gestation, de la parturition et du post-partum dans ces deux espèces.

2°) Isolement et dosage des catécholamines et de l'AVM urinaires

A) Collecte des urines

Nous avons utilisé le protocole de Euler et Lishajko (1959) légèrement modifié (Parvez et Col. 1972) pour collecter les urines avec un minmum de risques d'oxydation des catécholamines.

a) Les Rattes sont placées dans des cages à métabolisme individuelles en verre, munies à leur base d'un plateau ajouré en verre pour séparer les fécès de l'urine (Fig 11). L'urine est recueillie dans des éprouvettes en polyéthylène (contenant 1 ml d'HCl 2N) surmontées d'un entonnoir en polyéthylène contenant un filtre en laine de verre pour retenir les fécès qui auraient pu tomber à travers le plateau ajouré.

Tout l'appareillage utilisé, à l'exception du plateau sur lequel se tient la Ratte, est rincé avec 100 ml d'acide HCl 2N. De cette façon, l'urine étant collectée à un pH compris entre 2 et 3, les catécholamines sont protégées de l'oxydation. Au bout de 24 h, on ajoute 0,02 g d'EDTA (sel dissodique de l'acide éthylène diamine tétra-acétique) par ml d'urine récolté. L'urine est alors conservée au congélateur (-28°C) jusqu'à l'isolement chromatographique des catécholamines selon la méthode précédemment décrite pour le plasma.

5,5 ml d'urine, quantité minimum nécessaire, prélevés avant l'addition d'EDTA, serviront au dosage de l'AVM, le reste servira à celui des catécholamines.

Pendant toute la durée de leur séjour dans les cages à métabolisme, les Rattes reçoivent l'eau de boisson ad libitum mais aucune nourriture. D'après Godefroy (1964), un jeûne de 24 h n'a pas d'influence sur le

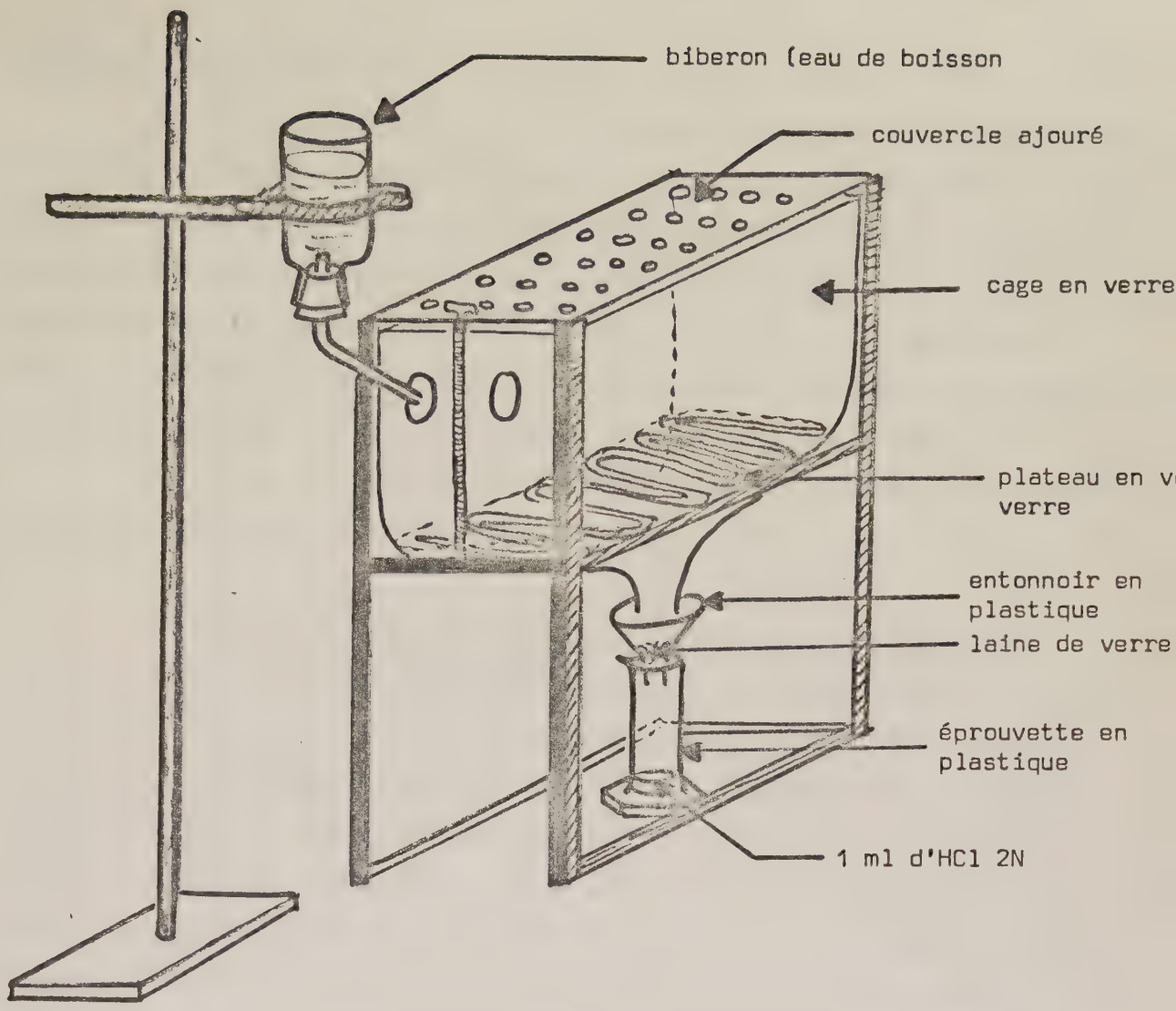


Fig. (11)

Schéma d'une cage à métabolisme pour Rat.

taux d'excrétion urinaire des catécholamines chez le Rat.

b) Les Lapines sont placées dans leur cage habituelle dans laquelle on a substitué au plateau normal en inox un plateau ajouré et un entonnoir en matière synthétique ("Armodur") chimiquement inerte, ayant le même rôle que l'appareillage en verre des cages à métabolisme pour Rattes. Le reste du dispositif et la méthode de collecte sont les mêmes, à l'exception de l'HCl qui est plus concentré (5N),la quantité d'urine émise par les Lapines étant beaucoup plus importante que celle excrétée par les Rattes.

Les Lapines reçoivent ad libitum, l'eau de boisson, et contrairement aux Rattes, leur nourriture habituelle.

B) Isolement des catécholamines dans l'urine des Lapines

A cause de la quantité très importante de sels précipitables en cours d'isolement, nous avons préféré l'isolement par agitation ("batch process") préconisé pour l'urine,par Euler et Orwen,pour la première fois en 1955, au lieu de l'isolement sur colonne.

L'alumine activée (1 g) est rincée deux fois avec 25 ml d'eau bidistillée dans un bécher en pyrex de 50 ml. L'urine, préalablement agitée, est filtrée sur laine de verre et un échantillon de 25 ml est ajusté à pH 8, 4 avec toute une gamme de solution de NaOH (0, 2 à 2N). L'urine, à pH 8, 4, est transférée dans le bécher contenant l'alumine activée, et gardée en constante agitation 5 mn, pendant lesquelles on vérifie que le pH reste bien 8, 4 à l'aide d'un pH mètre à électrode de verre. Au bout de 5 mn, l'urine est centrifugée pendant 1 mn à 5. 000 g et le surnageant est éliminé. L'alumine est alors lavée avec 15 ml d'eau bidistillée, centrifugée à nouveau et le surnageant est éliminé. L'adrénaline et la noradrénaline sont éluées par addition de 4 ml d'acide acétique 0, 25 N. Après agitation et centrifugation, le surnageant acide est isolé et conservé jusqu'à l'estimation fluorométrique des catécholamines selon la méthode décrite pour le plasma. Le processus de traitement complet pour un échantillon d'urine donné dure 7 à 8 mn.

C) Dosage de l'acide-3-méthoxy-4-hydroxymandélique (AVM)

a) Choix de la méthode : Chez les Rattes comme chez les Lapines, l'urine est recueillie suivant les méthodes précédemment décrites à propos

des catécholamines.

Un grand nombre de techniques quantitatives ont été développées pour le dosage dans l'AVM dans l'urine. Il n'est pas possible de doser d'emblée ce composé car il est instable et ne permet pas une mesure spectrophotométrique directe. Cette difficulté est tournée par conversion de l'AVM en vanilline (Sandler et Ruthven 1961 et Pisano et Col. 1962), composé stable formé en quantité directement proportionnelle à la quantité d'AVM.

Nous avons combiné les méthodes de Pisano et Col. (1962), Sandler et Ruthven (1961) et Connelian et Godfrey (1964) pour éviter l'utilisation de microcuves et de matériel exclusif (colonnes à décanter spéciales, bain-marie Dubnoff à agitation et centrifugeuse réfrigérée).

b) Protocole : 5, 5 ml d'urine sont acidifiés par 0, 5 ml d'HCl 6N. A chaque échantillon on ajoute ensuite du chlorure de sodium en quantité saturante (3 g). Après addition de 30 ml d'acétate d'éthyle pour spectroscopie, on agite mécaniquement pendant 5 mn pour extraire l'acide phénolique. Après centrifugation pendant 3 mn à 4. 000 t / mn on prélève 25 ml de surnageant à l'aide d'une seringue et on les transfère dans un autre tube pour une nouvelle extraction. Après addition de 1, 5 ml de carbonate de potassium (1 M) et agitation pendant 3 mn, on centrifuge à 4. 000 t / mn pendant 3 mn. On prélève alors 1 ml de la phase carbonate qui est alors transféré dans un 3ème tube d'extraction.

Après adjonction de 0, 1 ml de métapériodate de sodium à 2% et incubation pendant 30 mn dans un bain thermostaté à 50°C, l'acide AVM instable est converti en vanilline stable. Après refroidissement sous l'eau courante, on ajoute 0, 1 ml de métabisulfite de sodium à 10% pour réduire le métapériodate de sodium résiduel. On neutralise alors avec 0, 3 ml d'acide acétique 5 N et 0, 6 ml de tampon phosphaté 3 M (pH 7, 5). On extrait alors la vanilline dans 20 ml de toluène pour spectroscopie en agitant pendant 3 mn. On reprend alors par 4 ml de carbonate de potassium. 3, 5 ml de la phase carbonate serviront pour la mesure spectrophotométrique.

La densité optique est lue sur un spectrophotomètre Beckman DBT à 360 mμ afin d'éliminer l'interférence d'autres acides phénoliques extraits en même temps que la vanilline.

Avec cette méthode, on obtient une courbe d'extraction linéaire

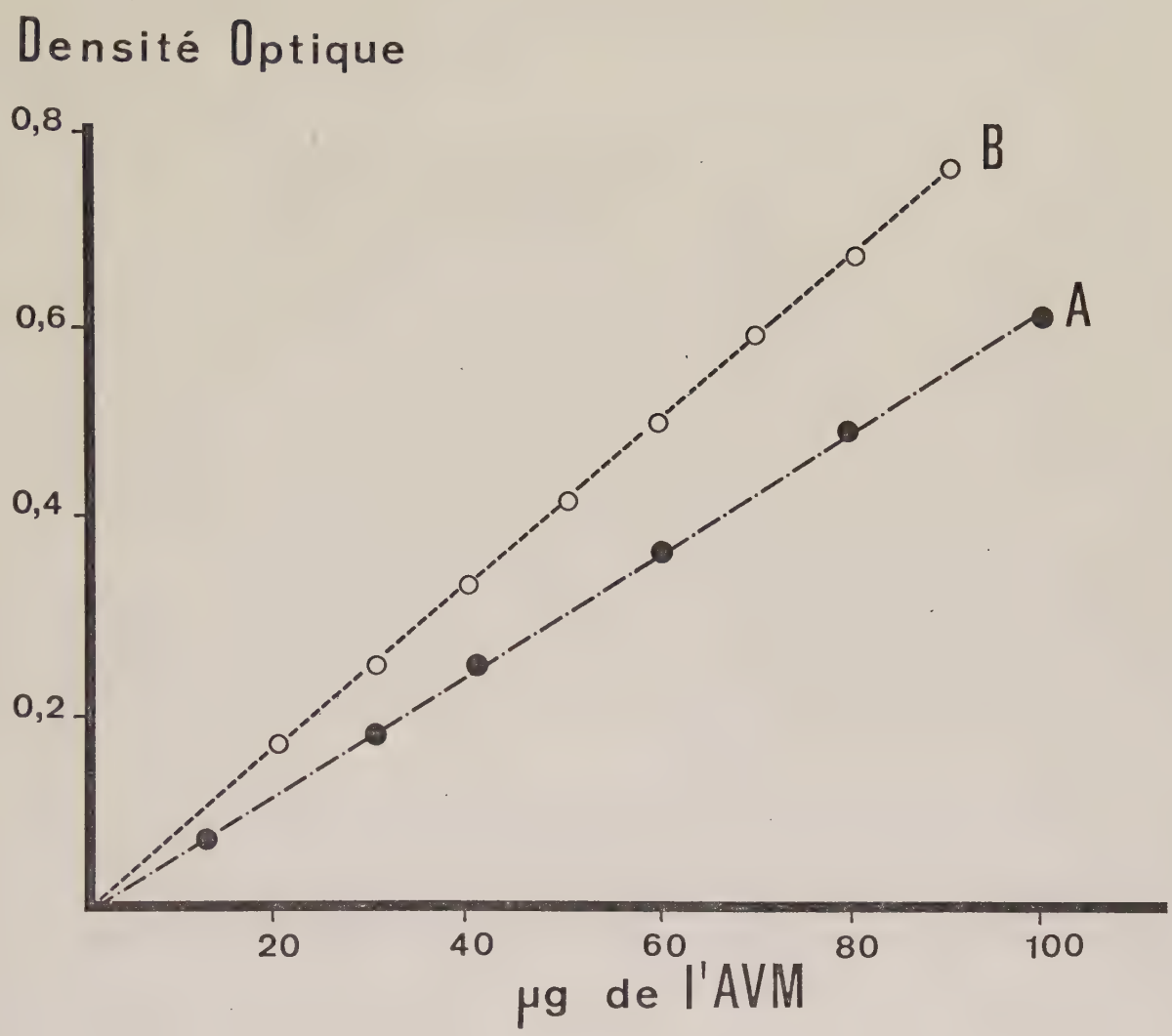


Fig. (12)

Relation entre la concentration en AVM de la phase carbonate de potassium et la densité optique de cette phase lue à 360 mµ

A - AVM ajouté en début de dosage

B - AVM ajouté juste avant l'incubation.

pour des concentrations d'AVM comprises entre 10 et 100 µ g / l. La viabilité de la méthode modifiée (Parvez et Parvez 1972 a) a été testée par addition de quantités connues d'AVM pur, à l'urine ou juste avant l'incubation : les courbes d'extraction obtenues sont données Fig. 12.

3°) Résultats

A) Datation des échantillons

Contrairement aux mesures effectuées dans les surrénales et le plasma, les mesures effectuées dans l'urine ne sont pas ponctuelles, elles correspondent à une moyenne sur une période de 24 h. De ce fait, une Ratte ou une Lapine placée dans une cage à métabolisme à 18 j révolus en sortira à 19 j révolus. Pour simplifier les appellations, nous avons choisi de dater les échantillons du jour de la mise en cage.

Nous avons d'autre part déjà vu que le moment de la mise bas pouvait avoir lieu sur 2 ou 3 j suivant l'espèce considérée. Quelle que soit la datation exacte de la femelle, si elle met bas dans une cage à métabolisme l'échantillon d'urine est classé dans le stade parturition.

B) Chez la Ratte gestante nous observons des augmentations significatives du taux d'excrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline par rapport à celui des femelles témoins. Nous constatons de plus, qu'il existe 3 pics successifs d'excrétion, de plus en plus accusés, entre 15 j et la parturition, en parfaite coïncidence pour l'adrénaline et la noradrénaline. Après la parturition, l'adrénaline accuse un retour vers la normale plus rapide que celui de la noradrénaline (Fig. 13 et 14).

L'évolution du taux d' AVM ne suit pas exactement celle de l'adrénaline et de la noradrénaline (Fig. 15). Le taux d'AVM présente à 16 j un pic d'excrétion par rapport aux femelles témoins. Puis il baisse et est minimum à 18 j alors que les deux catécholamines présentent un pic d'excrétion à cette date. 24 h après la parturition, le taux d'AVM atteint son maximum avec une valeur cependant non significativement différente de celle observée à 16 j.

C) Chez la Lapine, comme chez la Ratte, nous observons des augmentations du taux d'excrétion de l'adrénaline mais une diminution de celui de

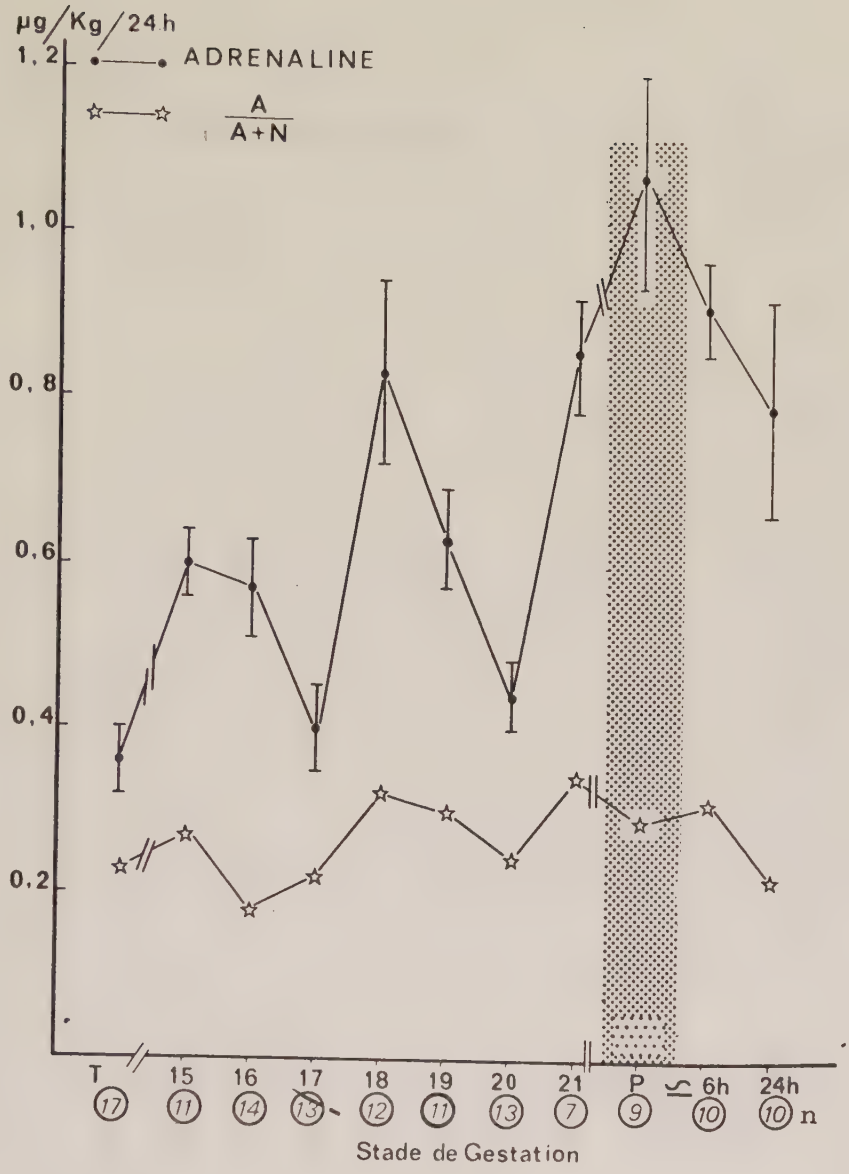


Fig. (13)

Excrétion urinaire de l'adrénaline en µg / kg / 24 heures du 15ème jour gestation à 24 heures post-partum chez la Ratte normale.

T = Témoins (non gestantes) P = Parturition n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

T	et	15	$P < 0,001$
T	et	18	$P < 0,001$
T	et	21	$P < 0,001$
T	et	Pa	$P < 0,001$
T	et	6hpP	$P < 0,001$
7	et	24hpP	$P < 0,001$

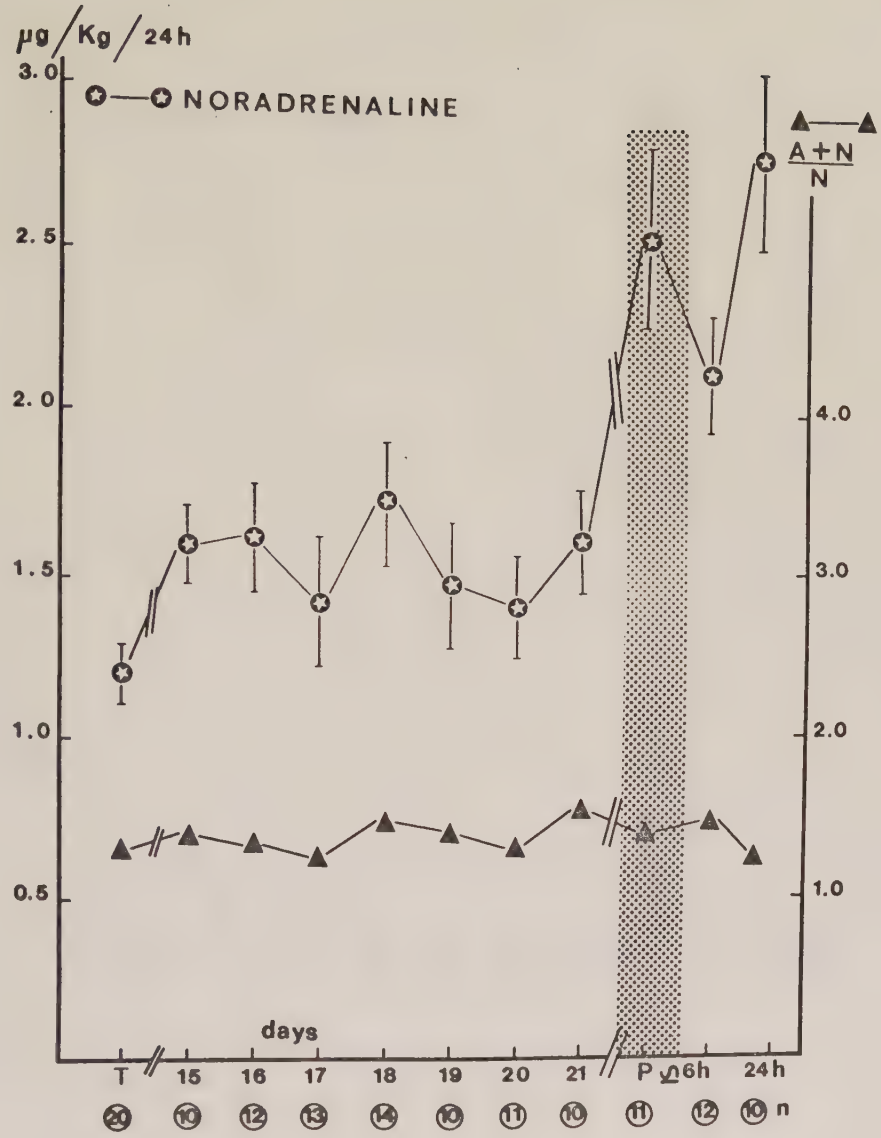


Fig. (14)

Excrétion urinaire de la noradrénaline en µg /kg / 24 heures du 15ème jour de gestation à 24 heures post-partum chez la rate normale.

T = Témoins(non-gestantes) P = Parturition n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

T	et	15	$P < 0,02$	T	et	Pa	$P < 0,01$
T	et	16	$P < 0,02$	T	et	6hpP	$P < 0,01$
T	et	18	$P < 0,02$	T	et	24hpP	$P < 0,01$

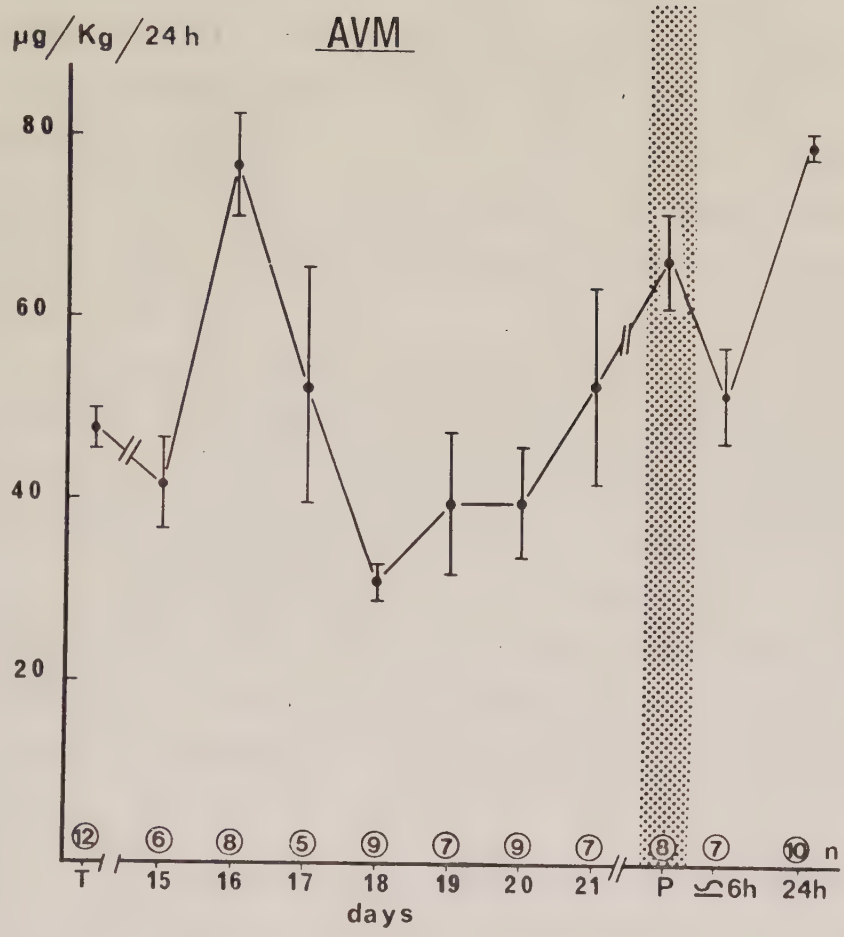


Fig. (15)

Excrétion urinaire de l'acide vanylmandélique (AVM)en µg/kg/24 heures du 15eme jour de gestation à 24 heures post-partum.

T = Témoins P = Parturition n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

T	et	16	$P < 0,001$
T	et	18	$P < 0,001$
T	et	24hpP	$P < 0,001$
T	et	P	$P < 0,01$

la noradrénaline par rapport à ceux des témoins. Nous constatons comme chez la Ratte, la présence de plusieurs pics pendant la gestation. D'autre part, en tenant compte du décalage de 24 h qui existe entre les mesures faites dans le plasma et celles faites dans l'urine, nous voyons que les pics de la noradrénaline (Fig 16) et de l'adrénaline (Fig 17) correspondent bien à ceux que nous avons mis en évidence dans le plasma.

Chez la Lapine, la parturition peut survenir de 30 jpc à 32 jpc. Nous constatons donc que le pic de 30 jpc se produit bien avant la parturition et non pas au moment de la parturition pour la noradrénaline. Ceci est encore plus net pour l'adrénaline dont le pic terminal est déjà amorcé à 29 j pc (Fig 17).

Comme chez la Ratte, l'évolution du taux d'excrétion de l'AVM (Fig 18) ne suit pas celle de l'adrénaline et de la noradrénaline (Fig 16). Le taux minimum est atteint à 30 jpc alors qu'à cette date, les taux d'excrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline sont maxima.

Enfin, il faut noter, que si chez les Rattes les catécholamines sont éliminées environ 20 fois plus sous forme d'AVM que sous forme de catécholamines libres, chez la Lapine, on trouve environ 200 fois plus d'AVM que d'adrénaline ou de noradrénaline dans les urines.

Il est donc probable que des variations, mêmes importantes, du taux d'excrétion de la noradrénaline et encore plus de celui de l'adrénaline, n'auront pas un retentissement significatif sur l'excrétion de l'AVM chez la Lapine.

IV - INFLUENCE DE LA SURRENALECTOMIE DE LA RATTE A 15 jpc SUR LE TAUX DES CATECHOLAMINES PLASMATIQUES EN FIN DE GESTATION. TRAITEMENT COMPENSATEUR

1°) Mise au point des connaissances

Euler et Col. (1954), les premiers, chez l'homme, Schaepdryver et Col. (1959), Mangan et Mason (1958) chez le Chien et Sakai (1967) chez le Chat, observent tous une réduction plus ou moins marquée (5 à 12 fois) de l'excrétion urinaire de l'adrénaline par 24 h, mais constatent d'autre part

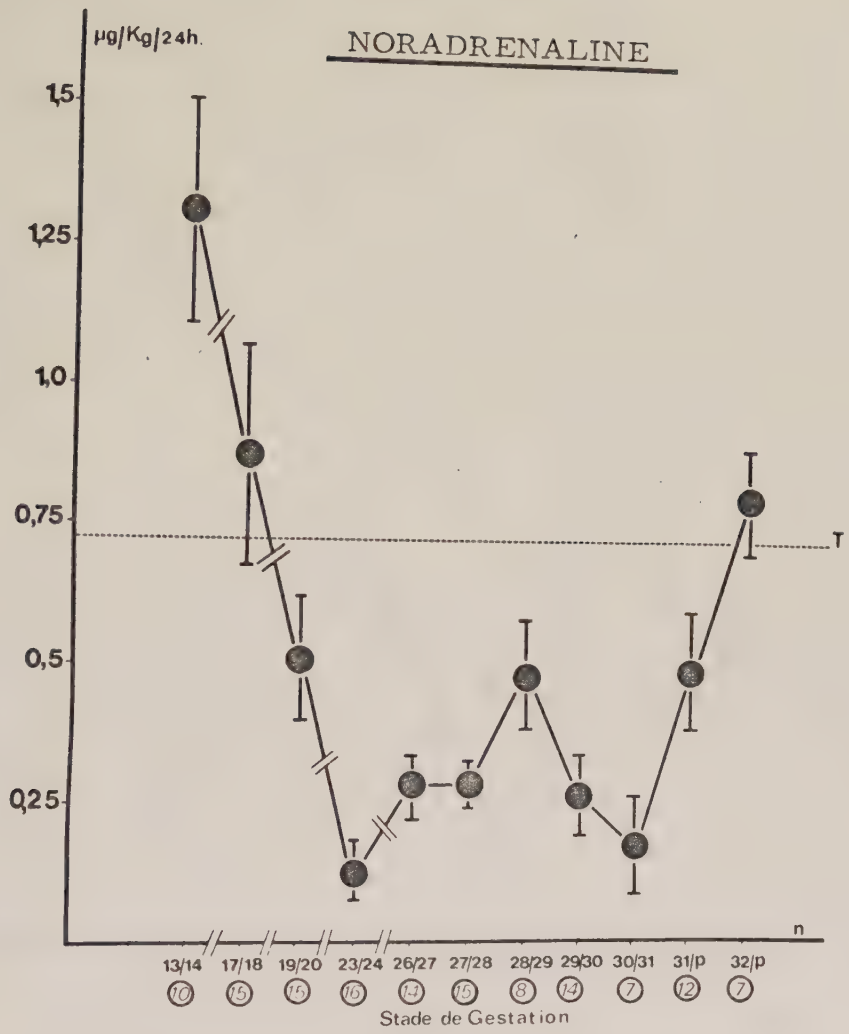


Fig. (16)

Evolution de la noradrénaline chez la lapine gestante.

T = Lapine témoin 13/14 jours p. c. n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

13/14	et	19/20	$P < 0,005$
19/20	et	23/24	$P < 0,005$
19/20	et	26/27	$P < 0,001$
23/24	et	28/29	$P < 0,001$
28/29	et	30/31	$P < 0,02$
30/31	et	31P	$P < 0,025$
31P	et	32P	$P < 0,025$

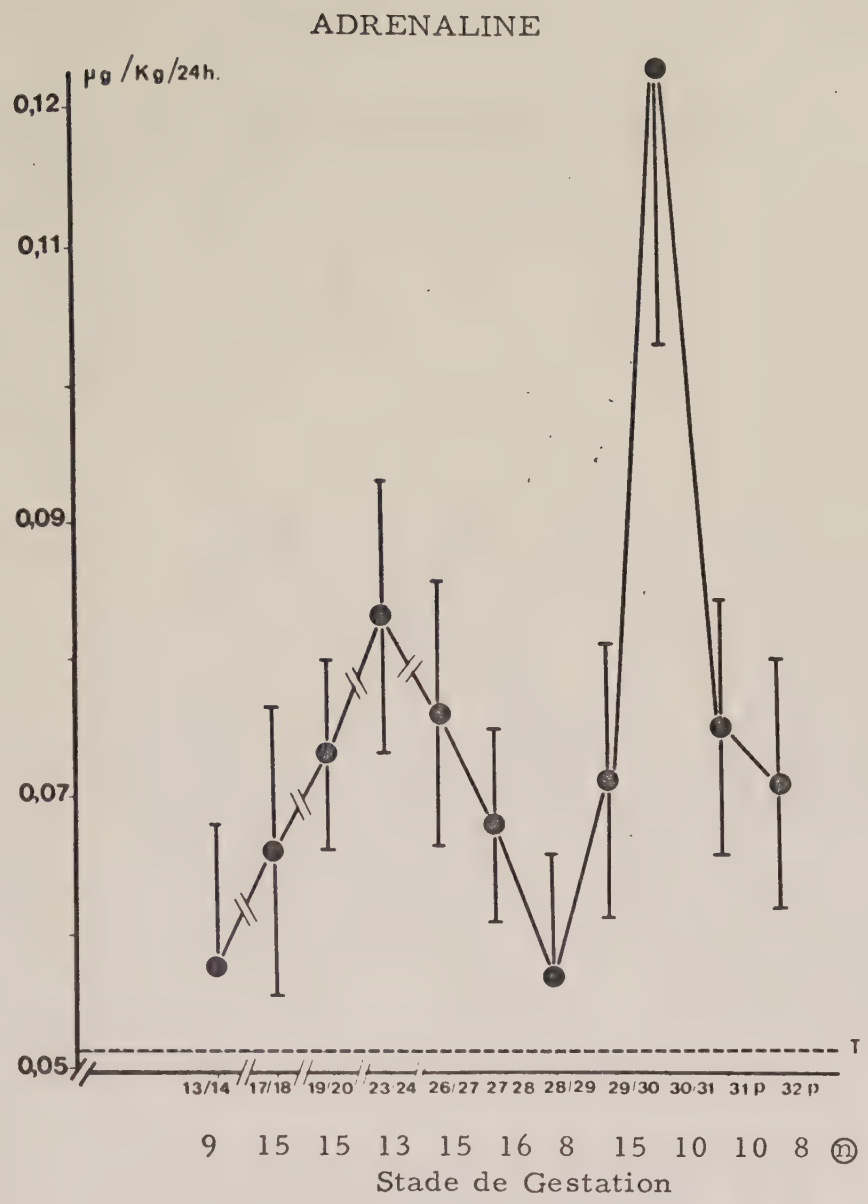


Fig. (17)

Evolution du taux d'adrénaline urinaire chez la lapine au cours de la gestation et du post-partum.

T = Lapines témoins 13/14 = Jours post coïtum n = Nombre de determinations.

Analyse statistique

13/14	et	23/24	$P < 0,05$
13/14	et	30/31	$P < 0,005$
23/24	et	28/29	$P < 0,005$
30/31	et	28/29	$P < 0,005$
30/31	et	29/30	$P < 0,001$
30/31	et	31P	$P < 0,001$

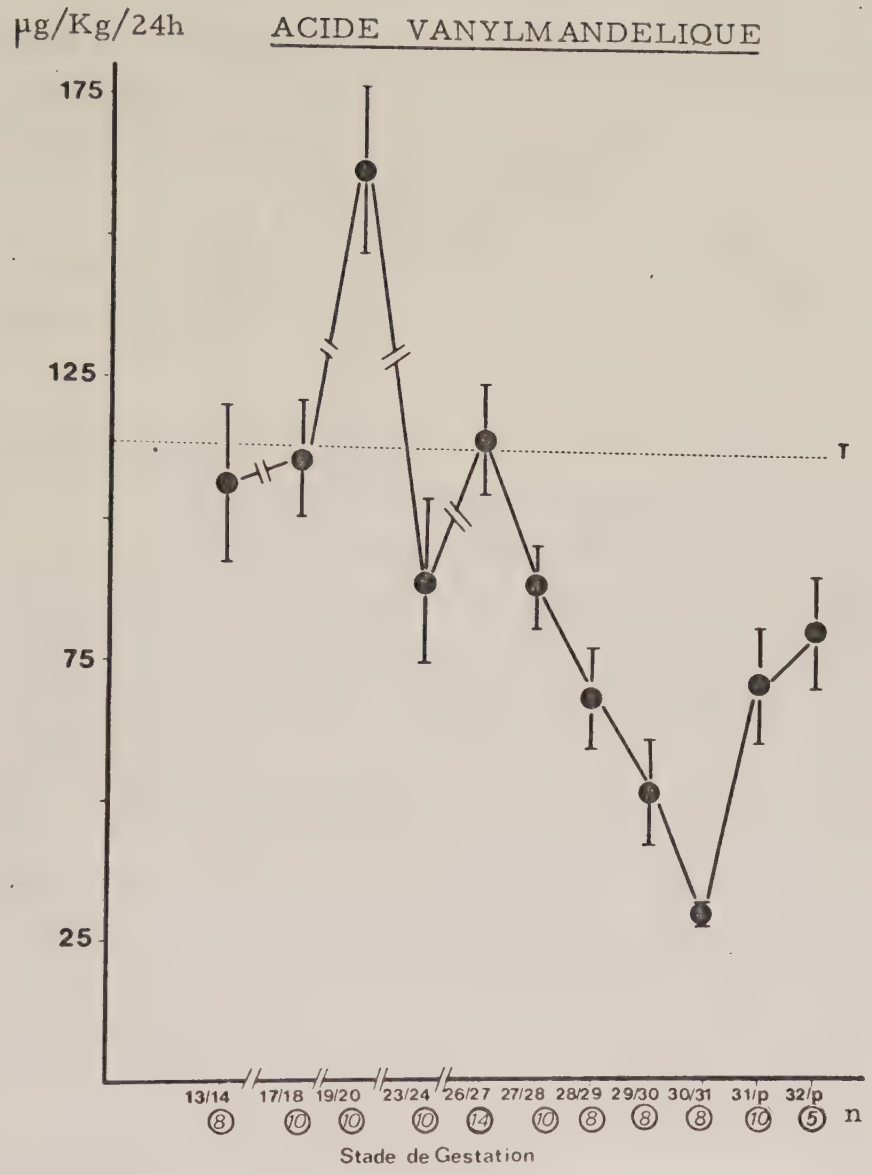


Fig. (18)

Evolution du taux de acide vanylmandélique (AVM) urinaire chez la lapine au cours de la gestation.

T = Lapines témoins 13/14 = Jours p. c. n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

13/14	et	19/20	$P < 0,01$
19/20	et	23/24	$P < 0,005$
19/20	et	26/27	$P < 0,02$
26/27	et	28/29	$P < 0,005$
28/29	et	30/31	$P < 0,001$
30/31	et	31P	$P < 0,005$
31P	et	32P	N. S.

que la quantité de noradrénaline reste inchangée.

Parvez et Parvez (1972 c-1974 a) constatent chez le Rat une diminution d'environ 5 fois du taux d'adrénaline urinaire après surrénalectomie, par contre ils observent une augmentation significative du taux de noradrénaline excrété 1 mois après l'opération.

A notre connaissance, rien n'a encore été publié sur l'action de la surrénalectomie dans le métabolisme des catécholamines chez la femelle gestante.

2°) Opérations - Injections

A) La surrénalectomie bilatérale est faite sur des femelles agées de 15 j 1/2 pc, sous anesthésie générale à l'éther. Les animaux opérés sont gardés en observation à 23° C ± 1° pendant les 3 premiers jours, puis ils sont replacés dans l'animalerie commune. Les Rattes surrénalectomisées reçoivent comme boisson de l'eau salée à 9 o/oo.

B) Le traitement compensateur est commencé le lendemain de l'opération, soit à 16 j 1/2 et poursuivi jusqu'à 20 j 1/2. Les femelles reçoivent par voie sous-cutanée dorsale, 10 mg par jour d'hydrocortisone retard Roussel (100 mg d'hydrocortisone lyophilisée sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone).

3°) Résultats (tableau 5)

A) Nous constatons que la surrénalectomie fait disparaitre chez la femelle gestante la presque totalité de l'adrénaline plasmatique. A l'opposé, la noradrénaline plasmatique a presque doublé 6 jours après l'opération (15 j 1/2 - 21 j 1/2). Ces deux variations sont très significatives ($P<0,005$). Le traitement par l'hydrocortisone ramène le taux plasmatique de la noradrénaline de la femelle gestante surrénalectomisée en-deçà de la valeur témoin (- 28% - NS). Bien que l'on constate une augmentation significative du taux d'adrénaline plasmatique après traitement par l'hydrocortisone, ce taux reste très inférieur à celui des femelles de 21 j 1/2 p.c (-80% $P<0,001$).

Traitement	Nombre de déterminations	Noradrénaline µg/l	Adrénaline µg/l
♀ Témoins phase non précisée	33	7,2 ± 0,9	5,0 ± 0,36
♀ Témoins PO	9	5,2 ± 0,8	2,3 ± 0,5
♀ Témoins PO Surrénalectomisées	14	11,5 ± 0,3	0
♀ Témoins PO Surrénalectomisées Hydrocortisone.	6	8,8 ± 0,8	0,005
♀ Gestantes 21j p. c.	15	6,75 ± 1,2	3,1 ± 0,53
♀ Gestantes 21j p. c. Surrénalectomisées	21	11,2 ± 0,8	0
♀ Gestantes 21j p. c. Surrénalectomisées Hydrocortisone	12	4,84 ± 0,5	0,62 ± 0,08

Tableau (5)

Action de la surrénalectomie de la Ratte gestante agée 15j1/2 p. c., et de Ratte cyclique, sur le taux de catécholamines plasmatiques 6 jours après l'opération.

♀ Gestantes Surrénalectomisées=femelles opérées à 15j1/2 p. C. et sacrifiées à 21j1/2 p. c.

♀ Gestantes Surrénalectomisées + Hydrocortisone= femelles opérées à 15j1/2 p. c., injectées par 10 mg d'hydrocortisone par jour, de 16j1/2 p. c. à 20j p. c. inclus et sacrifiées à 21j1/2 p. c.

♀ PO Surrénalectomisées =femelles operées en Proestrus et sacrifiées 6 jours plus tard comme les femelles gestantes.

♀ PO Surrénalectomisées + Hydrocortisone =femelles opérées en Proestrus, injectées de 10 mg/j d'hydrocortisone pendant 5 jours et sacrifiées le 6ème jour après l'opération.

B) Chez la femelle cyclique comme chez la femelle gestante, la surrénalectomie fait disparaitre complètement l'adrénaline plasmatique et augmente significativement (121% $P < 0,001$) la noradrénaline.

Le traitement par l'hydrocortisone augmente légèrement le taux de l'adrénaline plasmatique qui reste cependant très inférieur à celui des femelles gestantes surrénalectomisées compensées ($P < 0,001$). Par contre, ce même traitement diminue le taux plasmatique de la noradrénaline (-23%, $P < 0,005$) qui reste cependant supérieur à celui des femelles en proestrus (+ 69%, $P < 0,01$).Ce taux est d'autre part supérieur à celui des femelles gestantes placées dans les mêmes conditions. (+ 82%, $P < 0,001$).

V - DISCUSSION

1°) Examen critique des résultats

A) Méthodes

La validité des méthodes de séparation et de dosage utilisées pour déterminer le taux des catécholamines libres du plasma et de l'urine ainsi que le taux des catécholamines surrénaliennes n'est plus à prouver.

Nous nous sommes contentés d'estimer et de vérifier, dans nos conditions expérimentales, les pourcentages de récupération de l'adrénaline et de la noradrénaline, à partir de solutions de concentrations connues, ainsi qu'à l'aide de doses traçeuses d'adrénaline ^{14}C ajoutées à des liquides biologiques (Cf tableaux 1, 2, 3).

B) Influence du mode de prélèvement sur la valeur des déterminations

a) Urine : les dosages effectués dans l'urine concernent des animaux éveillés et ne subissant aucune contrainte. On peut donc supposer que les taux de catécholamines et d'AVM déterminés dans les urines sont aussi proches que possible des valeurs des conditions physiologiques normales.

b) Plasma et surrénales : les dosages effectués dans le plasma et les surrénales nécessitent au contraire, ou le sacrifice (Rattes) ou l'anesthésie (Lapines) préalable de l'animal. De plus, à l'effet de l'anesthésie, se

rajoute celui de l'hémorragie (Malmejac et Col. 1956, Walker et Col. 1959 et Glaviano et Col. 1960).

Action de l'hémorragie :

On peut considérer que cet effet est analogue chez les Rattes et chez les Lapines car les prises de sang effectuées pour nos mesures sont proportionnelles au poids de l'animal :

	Ratte	Lapine
Prise de sang moyenne	2 ml	20 ml
Poids moyen de l'animal	250 g	2. 500 g
Rapport	$\frac{250}{2} = 125 = \frac{2.500}{20}$	

Il faut noter cependant que l'action de l'hémorragie se fait sentir de façon significative pour des prélèvements dépassant 4 ml chez des Rats de 200 g (Stupfel et Roffi 1960, Rodigas et Cession-Fossion 1972).

Action de l'anesthésie :

Les Rattes sont sacrifiées par rupture de la moelle cervicale, le sang et les surrénales sont alors prélevés, dans cet ordre, en moins de 2 mn. Cependant, ce mode opératoire, aussi rapide soit-il, peut à priori entraîner une décharge de catécholamines, par les surrénales : ainsi, l'anesthésie et le choc opératoire peuvent produire une importante décharge d'adrénaline par la surrénale (Malmejac et Col. 1956). Si, vraisemblablement, une telle procédure entraîne une augmentation du taux plasmatique de l'adrénaline et une diminution du taux surrénalien de l'adrénaline, ces variations sont de faible amplitude comme peuvent en témoigner les variabilités réduites des taux plasmatiques (8, 9%) et surrénaliens (5%) chez les Rattes témoins.

Les Lapines sont anesthésiées au Nembutal avant d'être laparotomisées pour permettre la ponction et le prélèvement des surrénales. Les deux opérations ont lieu en moins de 4 mn. Nous constatons dans le cas des Lapines témoins une variabilité accrue des taux plasmatiques (35%) et surrénaliens (16%) de l'adrénaline par rapport aux variabilités respectives constatées chez les Rattes. Cependant, le rapport $\frac{\text{variabilité dans le plasma}}{\text{variabilité dans les surrénales}}$

Tableau (6)

Comparaison entre les valeurs que nous avons déterminées et celles données par la bibliographie chez le Rat et le Lapin.

		Souche	Localisation	A	NA	AVM	Référence	Méthode
RAT	Mâle	Wister	Surrenale µg paire	21,0±1,2	7,0±0,8		Parvez et Col. 1972	Fluorométrique
		Sherman	Plasma µg/l	1,38±0,15 2,0±0,2	0,73±0,16		Green et Miller 1966 Parvez et Parvez 1973	Fluorometrique Fluorométrique
		Sherman	Urine µg/kg/24h	0,28±0,1 0,81±0,1	6,96±0,58 3,0 ±0,18 3,6	56,2±6,3	Andén et Henning 1968 Parvez et Parvez1972 1974 Leduc 1961	Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique
	Femelle Témoin	S. N. C. Sp. Dawley	µg/mg µg/paire	1,08 32,5±1,6 40,6±3,5			Stupfel et Roffi 1960 Wurtman 1966	Fluorométrique Fluorométrique
		Sherman PO Sherman DO Sherman MO Sherman	Surrénale µg/g µg/g µg/g µg/g	464, 0 325, 0 413, 0 645, 0	117, 0 119, 0 266, 0		Parvez et Parvez en préparation (ep) Parvez et Col 1973	Fluorométrique Fluorométrique
		Sherman DO Sherman PO Sherman O Sherman MO Sherman S. N. C.	Plasma µg/l µg/l µg/l µg/l µg/l µg/l	2, 8 1, 98±0,1 2, 3 2, 74±0,4 2, 17±0,6 3, 0 5, 0±0,3 8,4±2,8	7, 8 1, 14±0,24 5, 2 0, 4±0,39 1, 1±0,25 13, 7 7,2±0,9		Parvez et Parvez(ep) Green et Miller 1966 Parvez et Parvez(ep) Green et Miller 1966 Green et Miller 1966 Parvez et Parvez(ep) Parvez et Col 1973 Stupfel et Roffi 1960	Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique
		Sherman	Urine µg/kg/24h	0, 35±0,04	1,3±0,03	48,0±4,0	Parvez et Parvez 1973	Fluorométrique
	Femelle Gestante	Sherman 15j Sherman 17j Sherman 19j Sherman 21j Sherman 0hP Sherman 48hP	Surrénale µg/g	635 258 630 387,4 588 327 586 379 350 520 582	157 80 124 228 154 136 103 83 53 168		Goodall et Diddle 1971 Parvez et Col 1973 Goodall et Diddle 1971 Parvez et Col 1973 Goodall et Diddle 1971 Parvez et Col 1973 Goodall et Diddle 1971 Parvez et Col 1973 Parvez et Col 1973 Parvez et Col 1973 Goodall et Diddle 1971	Biol. Assay Fluorométrique Biol. Assay Fluorométrique Biol. Assay Fluorométrique Biol. Assay Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Biol. Assay
		S. N. C. xj Sherman 15j Sherman 21j Holtzman 0hP Sherman 0hP	Plasma µg/l	2,3 3,2 3,7 560 11	0,26 8,0 3,2 106 0,8		Green et Miller 1966 Parvez et Col 1973 Parvez et Col 1973 Kovacic et Robinson 1965 Parvez et Col 1973	Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique Fluorométrique
		Sherman 15j à P	Urine 15j µg/kg/24h P	0, 6 1, 1	1,6 2,5	42 65	Parvez et Col 1973	Fluorométrique
LAPIN	S.N.C	S. N. C. Neozelandaise ♀+♂ S. N. C.	Surrénale µg/g	601 354	 10 0, 9		Viveros et Col 1969 Wasilewska et Bargiel 1971 Bygdeman et col	leur méthode Fluorométrique
	♀ Témoin	Neozelandaise	Surrénale µg/g	355			Parvez et Paryez 1974	Fluorométrique
		Neozelandaise	Plasma µg/l	2, 2	1, 6		Parvez et Parvez 1974	Fluorométrique
		Neozelandaise	Urine µg/Kg/24h	0,05	0,74	114	Parvez et Parvez 1975 (sous presse)	Fluorométrique
	♀ Gestante	Neozelandaise 31j	Surrénale µg/g	150			Parvez et Parvez 1974	Fluorométrique
		Neozelandaise 31j	Plasma µg/l	4	0, 3		Parvez et Parvez 1974	Fluorométrique
		Neozelandaise 31j	Urine µg/kg/24h	0,06	0, 2	30	Parvez et Parvez 1975	Fluorométrique

n'est pas très différent chez les Rattes (1, 78) et chez les Lapines (2, 18). On doit également remarquer que ce rapport est le plus grand chez les Lapines dont la sensibilité à la douleur est simplement atténuée par l'anesthésie que chez les Rattes dont la sensibilité est supprimée par rupture de la moelle cervicale.

C) Comparaison des résultats à ceux des travaux antérieurs

Nous avons réuni sur un même tableau (6) afin de les comparer, les taux de noradrénaline, d'adrénaline et d'AVM déterminés dans nos expériences et ceux trouvés dans la littérature. Nous avons placé chaque fois que c'était possible, au moins une valeur pour chacune des valeurs que nous avons déterminées. On peut ainsi constater que nos déterminations sont en accord avec celles publiées par d'autres auteurs.

2°) Discussion proprement dite

Les résultats rapportés dans cette première partie mettent en évidence des changements très significatifs des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines pendant le dernier tiers de la gestation et la parturition chez la Ratte et la Lapine.

A) Relations entre les différents paramètres étudiés

Les variations des taux des catécholamines dans les trois compartiments considérés (surrénale, plasma et urine) ne sont pas indépendantes : en effet, les catécholamines urinaires proviennent de catécholamines plasmatique qui, elles-mêmes, ont leur source dans la surrénale (A + NA) et le système nerveux sympathique (NA). D'autre part, les mesures faites dans le plasma et les surrénales donnent des valeurs instantanées alors que les mesures faites dans l'urine représentent des valeurs journalières. Un décalage de 24 h peut donc parfois être observé entre les variations notées dans le plasma et les surrénales d'une part, et les variations constatées dans l'urine d'autre part.

Afin de faciliter la compréhension de la séquence des phénomènes, nous avons reporté sur une même figure, l'évolution des taux des catécholamines dans les trois compartiments considérés, chez la Ratte (Fig 19) et chez la Lapine (Fig 20).

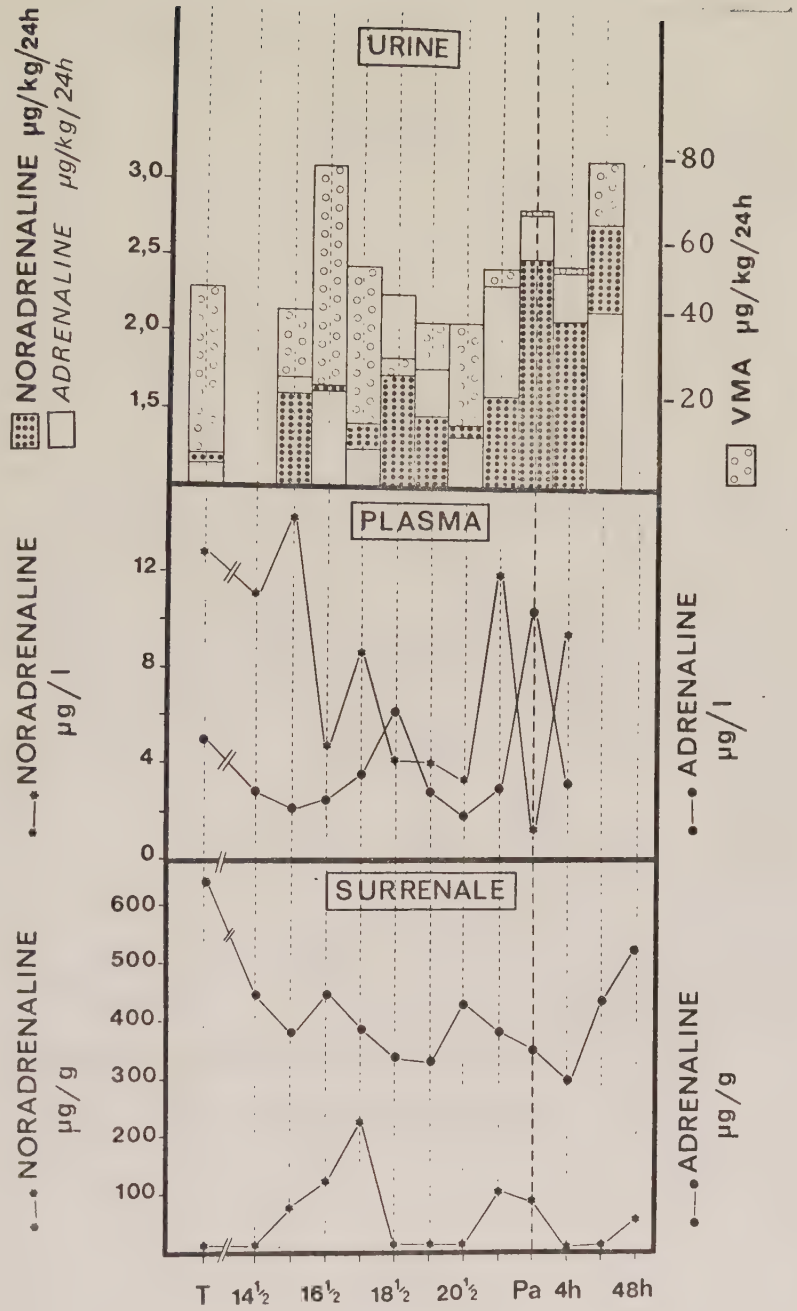


Fig. (19)

Evolution concomitante des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines et de l'AVM chez la ratte au cours de la gestation, de la parturition et du post-partum.

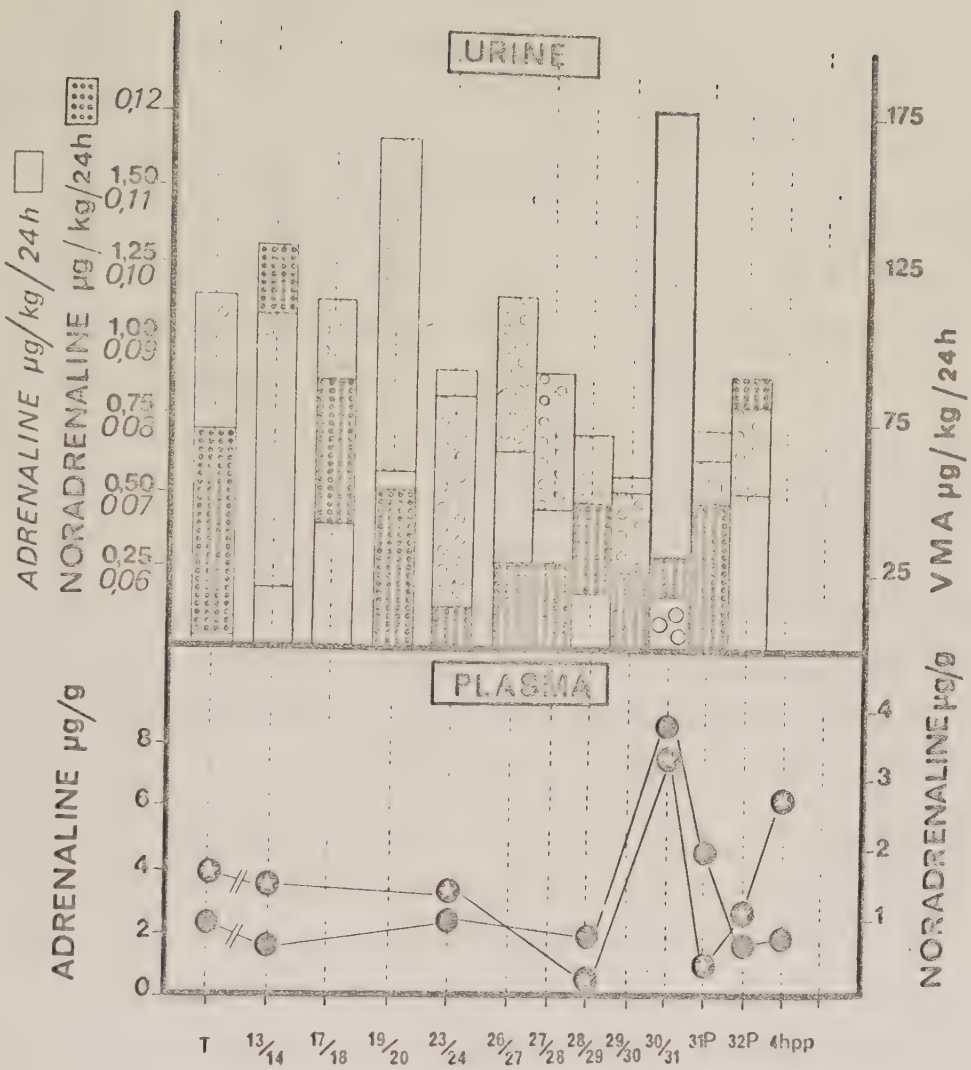


Fig. (20)

Evolution concomitante des taux plasmatiques et urinaires des catécholamines et de l'AVM chez la lapine au cours de la gestation, de la parturition et du post-partum.

Ainsi, chez la Ratte, nous pouvons constater pour l'adrénaline la séquence des phénomènes suivants : au pic de contenu maximum dans les surrénales correspond le minimum du taux plasmatique ou urinaire. A ces périodes, l'adrénaline est retenue dans les surrénales et donc peu excrétée. Au contraire, à 18 jpc et à l'approche de la parturition, l'adrénaline est libérée massivement dans le plasma par les surrénales qui se vident et est excrétée en grande quantité dans les urines. Pour la noradrénaline les phénomènes sont légèrement différents. Avec 24 h de décalage, nous observons les mêmes variations des taux plasmatiques et urinaires de la noradrénaline chez la Ratte gestante et parturiente. Les variations du taux plasmatique de la noradrénaline ne peuvent pas être expliquées par les seules variations de son taux surrénalien, ceci pour deux raisons : 1) la noradrénaline est le précurseur immédiat de l'adrénaline; une baisse du taux plasmatique de la noradrénaline peut donc traduire soit une rétention de noradrénaline par la surrénale, soit une synthèse accrue de l'adrénaline dans cette glande. 2) Contrairement à l'adrénaline (Euler 1946) la noradrénaline n'est pas uniquement formée dans les surrénales mais provient, pour la majeure partie, du système nerveux sympathique; les variations du taux plasmatique de la noradrénaline sont donc plus le résultats de l'activation du système nerveux sympathique qu'une conséquence de l'activité surrénalienne.

Chez la Ratte gestante, ainsi que nos expériences de surrénalectomie l'ont montré, l'adrénaline provient, comme chez le mâle (Euler et Col. 1954, Parvez et Parvez 1972c-1974) uniquement de la surrénale .De même, comme chez le mâle, le taux plasmatique de la noradrénaline n'est pas diminué après surrénalectomie. La majeure partie de la noradrénaline circulante est donc libérée à partir des terminaisons nerveuses adrénergiques. Les augmentations du taux plasmatique de la noradrénaline traduisent plus une augmentation de l'activité nerveuse sympathique qu'une libération accrue de cette hormone par la surrénale. Parallèlement, la diminution du taux surrénalien de la noradrénaline traduit plus une augmentation de la synthèse de l'adrénaline qu'une libération accrue de la noradrénaline par la surrénale.

Chez la Lapine (Fig 20), le petit nombre de stades étudiés dans le plasma et dans la surrénale ne permet pas de comparer point par point, comme chez la Ratte, les évolutions des taux des catécholamines dans ces

trois compartiments. Cependant, nous pouvons constater la coïncidence des pics d'adrénaline dans le plasma et l'urine en fin de gestation.

B) Interprêtations physiologiques possibles des phénomènes observés

Le rôle primordial des glucocorticoides dans la biosynthèse de l'adrénaline est désormais un fait bien établi (Cf Pohorecky et Wurtman 1971). L'adrénaline surrénalienne est synthétisée sous l'action de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT-Wurtman et Axelrod, 1966), enzyme induite sous l'action des glucocorticoides.

La libération de l'adrénaline à partir de la surrénale est accrue quand le taux des glucocorticoides plasmatiques augmente (Roffi et Col. 1966, Pohorecky et Wurtman, 1971). De même, le catabolisme des catécholamines est sous la dépendance de ces hormones qui inhibent l'activité des principales enzymes de dégradation, la monoamine oxydase et la catéchol-O-méthyltransférase (MAO et COMT - Parvez et Parvez 1972 b - 1973 b).

Il est donc possible que les variations des taux urinaires, plasmatiques et surrénaliens des catécholamines soient dues à des variations du taux des glucocorticoides circulant.

Depuis longtemps, on a montré que le taux plasmatique des glucocorticoides augmente pendant la gestation normale chez la Femme et culmine en fin de gestation (Assali et Col. 1955, Knobil et Briggs 1955, Birke et Col. 1958, Cohen et Col. 1958, Jayle et Pasqualini 1965 Rev). De plus, cette augmentation est probablement secondaire à l'accroissement de la CBG (Cortisol Binding Globuline-Slaunwhite et Sandberg 1959), le taux de cortisol commençant à augmenter à partir du 2ème ou 3ème mois de gestation. Plus récemment, de nombreux auteurs ont constaté des phénomènes analogues chez de nombreuses espèces de Mammifères parmi lesquelles on peut citer : la Souris (Barlow et Col. 1974, Brain et Nowell 1970), le Lapin (Mulay et Col. 1973) et le Rat (Tarantino et Cassanol955, Saba et Hœt 1963, Milkovic et Milkovic 1963, Kamoun 1970, Jego et Col. 1971, Lau et Col. 1971, et Milkovic et Col. 1973 a et b).

D'autre part, il est bien connu, qu'au fur et à mesure de la progression de la gestation, les niveaux des œstrogènes et de la progestérone

augmentent progressivement dans le plasma, or quand le niveau de ces hormones est élevé, les taux de cortisol plasmatique libre et lié augmentent (Cf Plager et Col. 1964).

a) Chez la Ratte , certains auteurs ont observé une augmentation significative du taux des glucocorticoides surrénaliens à des stades précoces de la gestation (Vogt et Col. 1969, Kamoun 1970, Jego et Col. 1971) alors que les niveaux des œtrogènes et de la progestérone ne sont pas encore significativement élevés.

La surrénalectomie des femelles à 10 jpc réduit le taux de corticostérone plasmatique jusqu'à 17 jpc, mais à partir de 20 jpc , ce taux remonte vers la valeur pré-surrénalectomie dont il n'est plus significativement différent (Lau et Col. 1971, Milkovic et Col. 1973 a). Cette remontée est due aux corticostéroides fétaux (Milkovic et Col 1973) qui apparaissent à partir de 17 jpc et traversent le placenta (Knobil et Briggs, 1955, Kamoun, 1970, et Milkovic et Col. 1973 a).

Si la plupart des auteurs sont d'accord sur l'augmentation du taux de corticostérone plasmatique pendant la gestation et sur l'existence d'un pic important en fin de gestation, par contre, dans le détail, à l'exception des travaux de Jego et Col. (1971) et Kamoun(1970), ces études n'apportent que peu d'information sur l'évolution complète du taux de corticostérone au cours de la gestation.

La diminution du taux plasmatique de l'adrénaline observée chez la Ratte entre 15 et 18 jpc est peut-être due à la diminution contemporaine du taux de corticostérone plasmatique (Jego et Col. 1971) et la montée brutale du taux plasmatique de l'adrénaline avant la parturition, à l'accroissement important et rapide du taux de corticostérone plasmatique à ce moment (Jego et Col. 1971, Kamoun 1970, Milkovic et Col. 1973).

Par contre, il est plus difficile d'interprêter la chute du taux d'adrénaline plasmatique observé à 20 jpc dans le plasma et l'urine par les seules variations du taux de corticostérone plasmatique. En effet, les glucocorticoides sont des inhibiteurs des enzymes MAO et COMT (Parvez et Parvez 1972 b - 1073 b). D'après les travaux de Jego et Col. (1971), Kamoun (1970) et Milkovic et Col. (1973), la corticostérone plasmatique augmente de façon continue de 17 jpc à la parturition. On devrait donc avoir une inhibition

de plus en plus accusée de l'activité des enzymes MAO et COMT et donc, une diminution du taux d'AVM urinaire, or, le taux d'AVM urinaire ne cesse d'augmenter de 18 jpc à la parturition ainsi que le fait le taux de corticostérone. Il faut donc penser à d'autres mécanismes qui seraient stimulateurs de la dégradation des catécholamines et dont l'action serait plus forte que l'action inhibitrice des glucocorticoides sur cette dégradation, pendant la période allant de 18 jpc à la parturition.

b) Chez la Lapine, à notre connaissance, et d'après les auteurs eux-mêmes, la seule référence concernant l'évolution du taux plasmatique des glucocorticoides pendant la gestation est celle de Mulay et Col. (1973).

Ces auteurs étudiant comme nous des Lapines néozélandaises albinos, observent une augmentation régulière du taux de cortisol plasmatique total du 24ème au 30ème jour de gestation, la corticostérone présentant une évolution difficile à interprêter pendant la même période. De plus, le cortisol libre quadruple dans les 3 derniers jours de gestation (du 28ème jour au 30ème jour) comparativement à sa valeur basale. Ce pic de cortisol plasmatique libre correspond très exactement au pic que nous observons pour les taux d'adrénaline et de noradrénaline plasmatiques.

Il est donc possible que chez la Lapine pleine, comme chez la Ratte, les glucocorticoides soient responsables du pic de catécholamines qui précède la parturition. Par contre, dans ces deux espèces, on ne peut pas interprêter les variations du taux urinaire de l'AVM par des variations concomitantes du taux des glucocorticoides circulants.

DEUXIEME PARTIE

Influence de l'état de gestation sur les activités des enzymes de dégradation des catécholamines

I - REVUE DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Une masse d'informations considérable a depuis peu été accumulée sur les différents aspects des fonctions neuroendocriniennes pendant la gestation. Les effets d'hormones variées sur les enzymes du métabolisme des catécholamines chez l'adulte de nombreuses espèces animales ont été bien établis (Cf Pohorecky et Wurtman 1971, Holzbauer et Youdim 1973, Parvez et Parvez 1972 b - 1973 b). Bien que la majeure partie de l'adrénaline et de la noradrénaline circulantes soit recaptée par les terminaisons nerveuses adrénergiques (Gillespie 1966), une importante fraction est aussi inactivée sous l'action de deux enzymes : la MAO et la COMT respectivement présentes dans les mitochondries et le cytoplasme de nombreuses cellules (Axelrod 1965) mais particulièrement concentrées dans le foie et le rein.

1°) MAO

Ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont vivement intéressés à l'enzyme monoamine oxydase (monoamine-O_2-oxydoréductase deaminating EC1434 ou MAO) qui est impliquée dans l'inactivation in vivo des catécholamines de la 5 hydroxytryptamine (5HT), de la tyramine et d'autres monoamines d'une grande importance biologique (Kopin 1964). Depuis longtemps, on sait que l'activité MAO du foie (Schweppe et Col. 1951, Wurtman et Col. 1963) et du coeur (Skillen et Col. 1962) dépend du sexe chez le Rat adulte, les mâles ayant significativement plus d'activité enzymatique par unité de poids de tissus (Wurtman et Col. 1963) ou de masse protéique (Skillen et Col. 1962). Cette différence peut être inversée par administration répétée du stéroide de l'autre sexe (Wurtman et Axelrod 1963).

Il devient donc évident qu'au cours de la vie sexuelle de la femelle, il doit exister des variations de l'activité monoamine oxydase liées aux variations du métabolisme des hormones stéroides. Cependant, jusqu'à une date récente, peu d'études convaincantes ont été menées sur la localisation et l'importance de la MAO dans la physiologie du tractus génital femelle (Southgate et Col. 1968).

A) Variation de l'activité MAO avec le cycle

Des variations de l'activité MAO, liées au cycle oestrien ont été

mises en évidence dans le cerveau de Ratte (Salseduc et Col. 1966, Zolovick et Col. 1966) ainsi que dans le foie de Souris (Cavanaugh et Zeller, 1967). La situation est cependant relativement complexe car les travaux sur le cerveau en particulier, n'apportent pas des résultats concordants.

Cohen et Col. (1964-1965) utilisant des méthodes histochimiques mettent en évidence des variations du contenu en MAO de l'utérus humain pendant le cycle oestrien : l'activité MAO est faible et limitée à des particules intracellulaires au début de la phase de prolifération de l'endomètre. Au fur et à mesure que le cycle progresse, l'activité MAO devient de plus en plus importante et diffuse. Juste avant la menstruation, l'apparence ponctuelle est masquée par une coloration diffuse de toute la cellule. Southgate et Col. (1968) ont mis en évidence l'augmentation quantitative de l'activité MAO de l'endomètre humain, par induction hormonale, en dosant cette enzyme entre le 19ème et le 21ème jour du cycle. Ils constatent le 21ème jour une activité MAO décuplée par rapport au 19ème jour. De même, Klaiber et Col. (1967), constatent un doublement de l'activité MAO plasmatique pendant la même période.

Alors que Salseduc et Col. (1966) et Southgate et Col. (1968) ne peuvent mettre en évidence des variations de l'activité MAO utérine au cours du cycle chez la Ratte, Holzbauer et Youdim ((1973) montrent que l'activité MAO de l'utérus, des ovaires, des surrénales et du cerveau varie selon la phase considérée : elle est minimum la nuit comprise entre l'œstrus et le métaœstrus, elle est maximum pendant le dioestrus sauf en ce qui concerne la MAO utérine dont le pic d'activité est atteint pendant le métaœstrus.

B) Variation de l'activité MAO pendant la gestation

L'activité MAO de l'utérus de Ratte ne montre aucune variation significative pendant la gestation selon Wurtman et Col. (1964) du moins à 20 jpc, seul stade considéré par ces auteurs, alors que pour Thompson et Tickner (1949) elle décroît pendant toute la durée de la gestation. Dans d'autres espèces, la gestation est aussi accompagnée de changements de l'activité MAO. L'activité MAO du myomètre diminue progressivement au cours de la gestation chez la Femme et est minimum au moment de la délivrance (Contractor et Col. 1968). De même, l'activité MAO du sérum humain est

plus faible au moment de la parturition qu'à la fin de la gestation (Urban et Zaszkowt 1967). Enfin, Melichar et Salajka (1969) mettent en évidence une diminution de l'activité MAO du plasma au cours de la gestation chez la Vache, le minimum étant obtenu à la mise bas.

C) Variations de l'activité MAO au cours de traitements par des stéroides sexuels

a) In vivo : Grant et Pryse-Davies (1968) remarquent chez les femmes prenant des contraceptifs oraux riches en progestatifs, une augmentation significative de l'activité MAO de l'endomètre à partir du 12ème jour du cycle, au contraire, chez des femmes prenant des contraceptifs riches en œstrogènes ou suivant des régimes séquentiels, l'activité MAO de l'endomètre est faible tout au long du cycle.

Chez la Ratte, les œstrogènes entraînent une chute significative de l'activité MAO dans le foie (Collins et Col. 1970), l'utérus (Collins et Col.1970, Morrison et Prichard 1971) et le plasma (Billewick-Stankiewicz et Ambrosiak 1965). Au contraire, la progestérone provoque une augmentation significative de l'activité MAO de l'utérus mais reste sans effet sur celle d'autres tissus (Collins et Col. 1970).

b) In vitro : l'incubation de préparations enzymatiques de MAO utérine avec différentes concentrations de progestérone n'a aucun effet sur l'activité de cette enzyme, au contraire, l'œstradiol entraîne une diminution de l'activité MAO. Il semble que cette inhibition soit de type compétitif (Collins et Southgate 1970).

2°) COMT

Les travaux concernant la COMT sont beaucoup moins nombreux.

La COMT est très largement distribuée dans les tissus animaux et localisée dans la fraction soluble de la cellule. C'est dans le foie que la plus forte activité COMT a été observée (Axelrod et Col. 1959 b, Axelrod et Tomchick 1958, Axelrod 1959).

A) Variations de l'activité COMT au cours de la gestation

L'activité COMT de l'utérus de Ratte est faible, elle représente

seulement 0,05% de celle du foie et est comparativement 100 fois moins importante que l'activité MAO de l'utérus (Wurtman et Col. 1964). L'activité COMT de l'utérus double pendant la gestation, du moins à 20 jpc, seul stade considéré par les auteurs. Après la parturition, elle tend à retourner vers la valeur trouvée chez les témoins.

B) Variations de l'activité COMT au cours de traitements par des stéroides sexuels

Cohn et Axelrod (1971) ont montré que l'activité COMT hépatique diminue de façon significative chez la Ratte adulte recevant des injections intrapéritonéales d'oestradiol (5 mg / kg) pendant 5 jours.

3°) Importance relative des deux enzymes dans la dégradation des catécholamines

Dans sa revue sur le métabolisme de l'adrénaline et des autres amines sympathicomimétiques, Axelrod (1959) présente des preuves convaincantes de l'importance prépondérante de la COMT dans l'inactivation métabolique de l'adrénaline et de la noradrénaline : 80% de l'adrénaline exogène introduite dans la circulation sont inactivés en un seul passage dans le foie (Philpot et Cantoni 1941, Hertting et Labrosse 1962). La majeure partie de l'adrénaline provient de la médullosurrénale (Euler 1952) et elle n'est probablement pas métabolisée de façon significative avant d'être libérée dans la circulation (Kopin 1964).

La COMT et la MAO diffèrent dans leur comportement physiologique : la COMT inactive la noradrénaline et l'adrénaline présentes dans la circulation tandis que la MAO dégrade les catécholamines à l'intérieur des tissus (Spector et Col. 1960 a et b).

Chez le Rat, le foie et peut-être le rein qui contiennent tous deux de fortes concentrations de COMT (Axelrod et Tomchick 1958) sont sans doute les organes principalement responsables de l'inactivation de la noradrénaline et de l'adrénaline plasmatiques par O-méthylation (Kopin 1964) puisqu'il est désormais admis que la MAO n'a pas un rôle majeur dans l'inactivation des catécholamines circulantes, sauf en ce qui concerne la désamination des amines-O-méthylées formées à partir des catécholamines exogènes (Kopin 1964).

De cette étude, il ressort, que si un grand nombre de travaux ont été publiés sur les variations de l'activité MAO au cours du cycle œstrien et quelques uns sur les variations des activités MAO et COMT au cours de la gestation, aucun ne concerne les variations de ces activités enzymatiques dans le foie, au cours de la gestation, bien que cet organe joue un rôle particulièrement important dans l'inactivation des catécholamines circulantes.

A la suite de ces observations et de l'étude que nous avons faite sur les variations des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines au cours de la gestation chez la Ratte et la Lapine, il nous a paru utile d'étudier l'évolution des activités MAO et COMT hépatiques chez la Ratte au cours de la gestation, de la parturition et du postpartum afin de savoir :

a) Si les variations de ces activités peuvent expliquer celles des taux des catécholamines.

b) Si les variations des taux des hormones sexuelles au cours de la gestation ont un retentissement aussi important sur les activités MAO et COMT que celui qu'elles ont pendant le cycle œstrien.

II - EVOLUTION DES ACTIVITES MAO ET COMT DU FOIE PENDANT LA GESTATION CHEZ LA RATTE

1°) Dosage des activités enzymatiques

A) Prélèvement des tissus

Les animaux sont sacrifiés par rupture des vertèbres cervicales et les tissus sont immédiatement excisés, lavés dans du KCl à 9 o/oo à 0°C et pesés. Les organes prélevés sont alors mis dans des tubes contenant du KCl 9 o/oo à 0°C et gardés au congélateur (-28°C) jusqu'au moment du dosage.

B) Préparation des fractions cellulaires

Les tissus sont homogénéisés dans des broyeurs en verre contenant du KCl 9 o/oo à 0°C à raison de 40 volumes de KCl pour 1 volume de tissus (Parvez et Parvez 1973 a). L'homogénat est alors divisé en deux par-

ties. Une est gardée à 1°C en attendant de servir au dosage de la MAO, l'autre est centrifugée à 50 000 g pendant 30 mn à 1°C. C'est l'activité COMT du surnageant qui en résulte qui est dosée par la suite. Cette méthode a été developpée à partir de celle de Wurtman et Axelrod (1963) de façon à n'utiliser qu'une seule concentration d'homogénat tissulaire pour le dosage simultané de trois activités enzymatiques dont MAO et COMT et éviter ainsi plusieurs dilutions successives de l'homogénat.

Une partie de chacun des deux échantillons est portée à l'ébullition pendant 5 mn et servira à la préparation des blancs.

C) Activité MAO

a) Choix de la méthode

De nombreuses méthodes de dosage variées ont été développées pour doser l'activité MAO . Parmi elles , on peut citer celles se basant sur:

- la mesure de l'oxygène consommé à l'aide d'un appareil de Warburg (Creasy 1956) ;

- la mesure du taux de formation d'un aldéhyde à partir de la kynuramine, grâce à la disparition d'un pic d'absorption à 360 mμ dû à la kynuramine et l'apparition d'un pic d'absorption à 310-335 mμ dû à l'apparition du produit de condensation de l'aldéhyde formé (Weissbach et Col. 1960);

- la mesure directe de l'activité MAO à l'aide d'un substrat radioactif (Hakanson et Möller 1963, Wurtman et Axelrod 1963.).

Parmi toutes les méthodes mises au point pour doser la MAO, celle de Wurtman et Axelrod (1963), la plus rapide et la moins astreignante permet cependant de détecter de très faibles activités MAO (Kirshner 1962). C'est cette méthode qui nous a servi de base pour doser la MAO dans nos expériences.

b) Dosage

La méthode originale (Wurtman et Axelrod 1963) utilise la tryptamine ^{14}C hydrochloride. Nous avons utilisé la tryptamine ^{14}C bisuccinate comme substrat radioactif mais la modification apportée ne change rien à la précision du dosage (Wurtman, communication personnelle : la molécule est marquée au même endroit).

Dans cette méthode, on mesure la radioactivité de l'acide indole acétique formé à partir de la tryptamine ^{14}C sous l'action de la MAO. La méthode originale a été modifiée de façon :

- à augmenter la sensibilité du dosage;
- à permettre l'utilisation de simples tubes à hémolyse (Parvez et Parvez 1973 a).

Le milieu d'incubation comprend :

- 50 µl de tryptamine ^{14}C bisuccinate
- 200 µl de tampon phosphate 0, 2 M, pH 7, 4
- 100 µl de préparation enzymatique

La suite du dosage est la même que dans la méthode originale à l'exception de l'extraction finale. L'incubation a lieu dans des tubes à hémolyse en verre, placés à 37°C et agités régulièrement. On arrête la réaction au bout de 20 mn par addition de 0, 2 ml d'HCl 2N et l'on ajoute 3, 5 ml de toluène (au lieu de 6 ml). Après agitation mécanique pendant 20 mn; on centrifuge 3 mn à 4. 000 t / mn. On prélève alors 3 ml (au lieu de 4 ml) de la phase toluène que l'on transfère dans une fiole de comptage contenant 10 ml de liquide de scintillation composé comme suit :

- Toluène 1 l
- PPO 4 g
- POPOP 0, 05 g

La radioactivité des fioles est mesurée pendant 10 mn. L'activité enzymatique est directement exprimée en dpm car la radioactivité en dpm de la phase toluène est directement proportionnelle au nombre de m µ moles d'acide indole acétique formées pendant les 20 mn d'incubation. (Fig 21). La modification des coefficients des volumes d'extraction ($\frac{3}{3,5}$ = 0, 85 contre $\frac{4}{6}$ = 0, 66) augmente le volume dans lequel on mesure la radioactivité ainsi que la concentration de l'acide indole acétique dans ce volume et de ce fait abaisse le seuil de sensibilité du dosage.

D) Activité COMT

a) Choix de la méthode

Axelrod et Tomchick (1958) ont isolé, purifié et caractérisé la COMT. Ils ont, de plus, mis au point, plusieurs méthodes de dosage basées

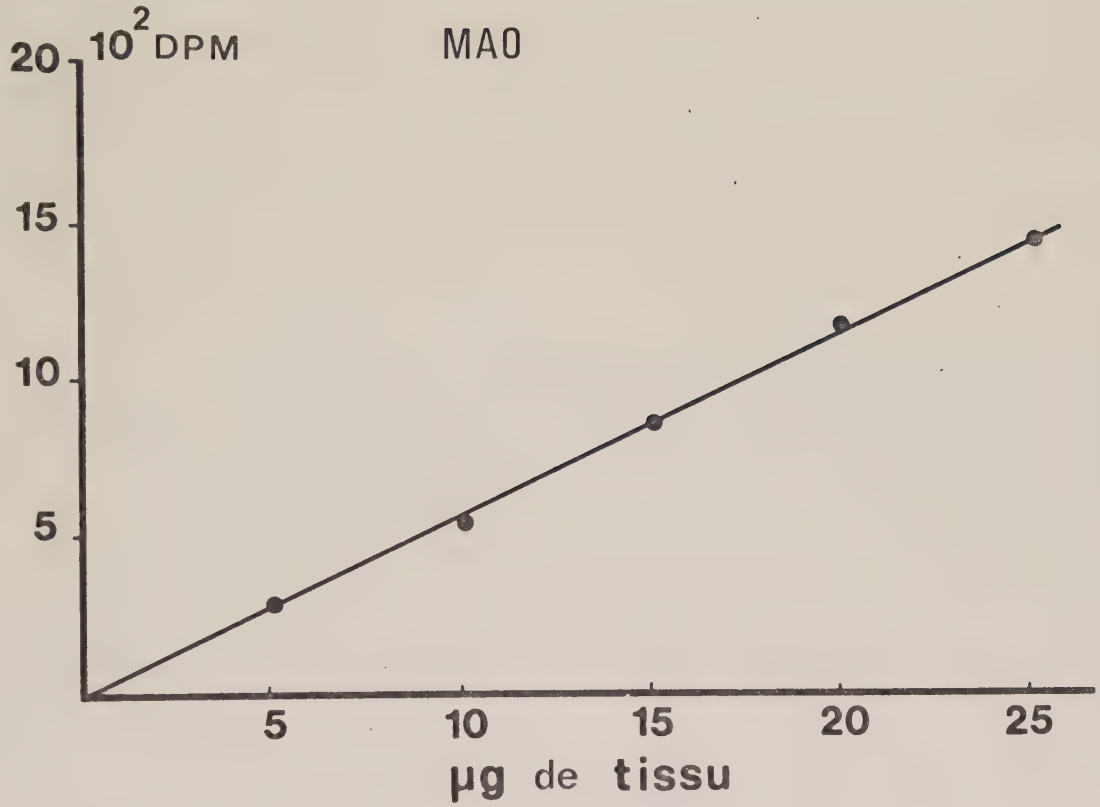


Fig. (21)

Courbe de dosage de l'activité MAO. Sensibilité et linéarité du dosage suivant la concentration de l'homogénat.

soit :

- sur l'apparition de produits de dégradation fluorescents (Axelrod et Tomchick 1958);

- sur la disparition de substrats fluorescents (Axelrod et Tomchick 1958);

- sur l'utilisation de substrats radioactifs (Axelrod et Col. 1959 a).

C'est une méthode du dernier type que nous avons utilisée pour doser la COMT, car les dosages effectués à l'aide de substrats radioactifs témoignent d'une grande sensibilité et d'une grande précision. Les dosages colorimétriques, au contraire, manquent de précision et sont peu fidèles (Cf Borchardt 1974).

b) Dosage

Nous avons suivi la méthode d'Axelrod (1962) utilisant la S-adénosyl méthionine comme donneur de groupement méthyle (Cantoni 1951).

La méthode originale fait appel à l'ultracentrifugation des homogénats à 78.000 g pendant 30 mn. Il a été vérifié que l'ultracentrifugation à 78.000 et 100.000 g des homogénats n'apporte aucune amélioration de la sensibilité du dosage comparativement à la centrifugation à 50.000 g (Parvez et Gripois 1972).

L'incubation est préparée suivant le microdosage de la COMT de Parvez et Parvez (1973 a). Le milieu d'incubation comprend :

- 200 µl de tampon phosphate 0,2M à pH 7,9
- 10 µl de $MgCl_2$ à 1%
- 0,5 µ mole d'adrénaline dans 50 l
- 0,44 nmole de S-adénosyl méthionine ^{14}C
- 100 µl de préparation enzymatique.

Les tubes sont alors incubés pendant 1 h à 37° C. La réaction est arrêtée par adjonction de 0,5 ml de tampon borate 0,5 M pH 10. Après adjonction de 3,5 ml de toluène - isoamylalcool(dans les proportions 3 v / 2 v) les tubes sont agités mécaniquement pendant 25 mn puis centrifugés à 5.000g pendant 3 mn. On transfère alors 3 ml de la phase organique dans des fioles de comptage contenant 10 ml de liquide de scintillation composé comme suit :

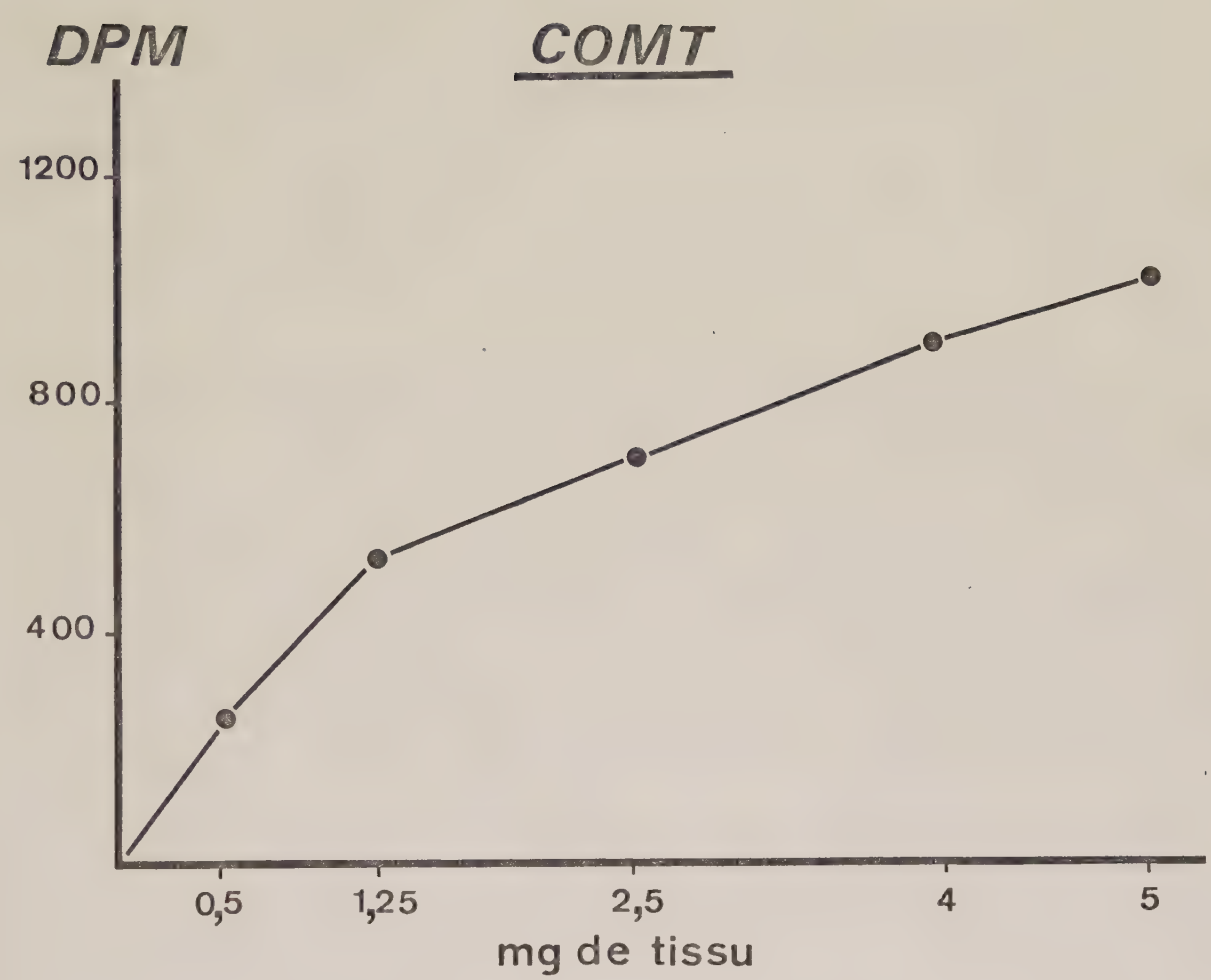


Fig. (22)

Courbe de dosage de l'activité COMT. Sensibilité et linéarité du dosage suivant la concentration de l'homogénat.

- Toluène 1 l
- PPO 5 g
- POPOP 0,3 g
- Ethanol absolu 100 ml

Les résultats sont exprimés directement en dpm,car comme pour la MAO, l'activité enzymatique est proportionnelle à la radioactivité extraite (Fig 22).

Toutes les mesures de radioactivité ont été faits sur un compteur Nuclear Chicago, Mark II.

2°) Evolution des activités MAO et COMT pendant la gestation

A) La Fig. 23 montre l'évolution de l'activité MAO du foie de Ratte de 15 jpc à quelques heures postpartum. A 18 jpc, l'activité MAO est de 50 % plus faible que celle des témoins. Entre le 18ème jour et le 21ème jpc, on observe une augmentation très significative de l'activité MAO (+53% P 0,001) qui reste cependant inférieure à la valeur témoin (-28%, $P<0,001$). Puis, du 21ème jpc à quelques heures postpartum l'activité MAO décroit et devient non significativement différente de la valeur à 18 jpc.

B) La Fig. 24 montre l'évolution de l'activité COMT du foie de Ratte pendant la même période. Nous retrouvons le même type de courbe que pour la MAO, le minimum est atteint également pour le 18ème jpc (-44%), le pic d'activité suivant se retrouve à 20 jpc (+61%, $P<0,001$) et non à 21 jpc comme pour la MAO. D'autre part, contrairement à la MAO, la valeur du pic est significativement inférieure à celle des témoins (-25% $P<0,001$). Du 20ème jpc à quelques heures postpartum, l'activité COMT diminue jusqu'à une valeur non significativement différente du minimum observé à 18 jpc.

III - DISCUSSION

1°) Examen critique des résultats

A) Méthodes

a) MAO

La méthode mise au point par Wurtman et Axelrod (1963) permet de doser l'activité MAO en mesurant la radioactivité de l'acide indole acéti-

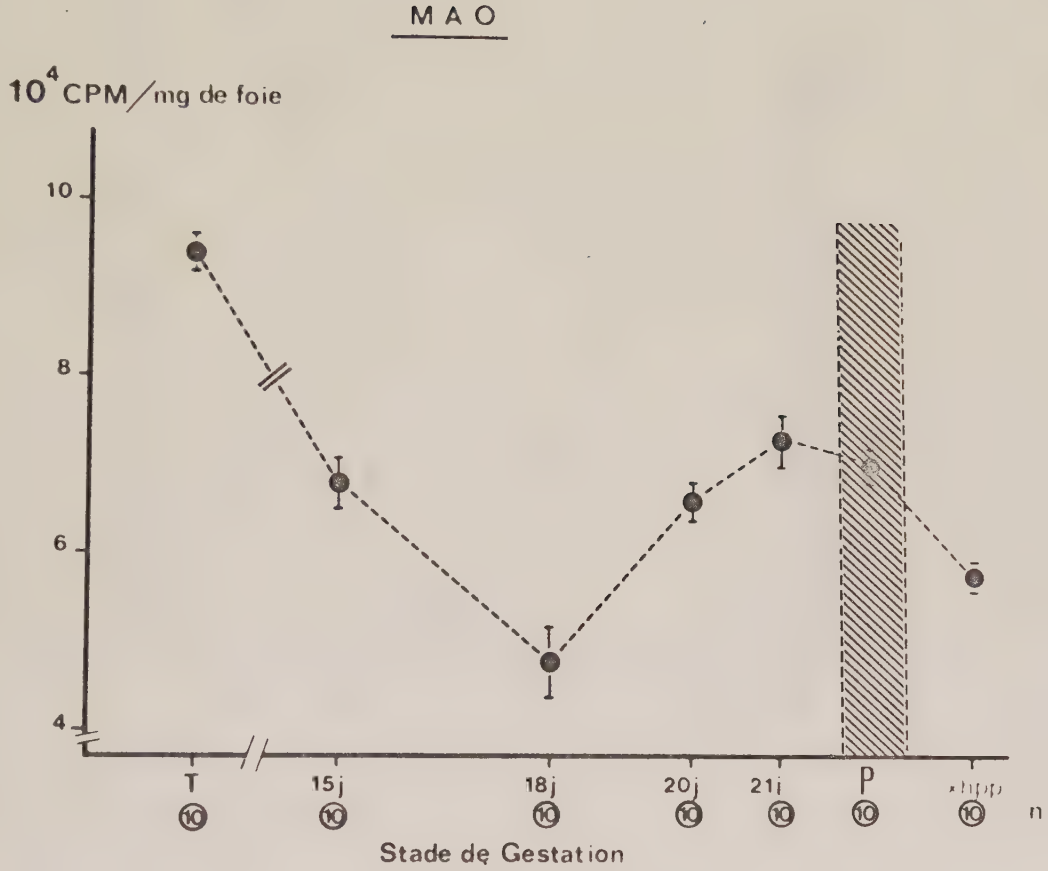


Fig. (23)

Evolution de l'activité M.A.O. du Foie de Ratte pendant la gestation, la parturition et le post-partum.

n = Nombre de déterminations

15-21 = Jours post coïtum

xhpp = Quelques heures post-partum. T = Témoin

Analyse statistique

T	et	15j, 20j	$P < 0,001$
T	et	P, xhpp	$P < 0,001$
18j	et	20j, 21j	$P < 0,001$

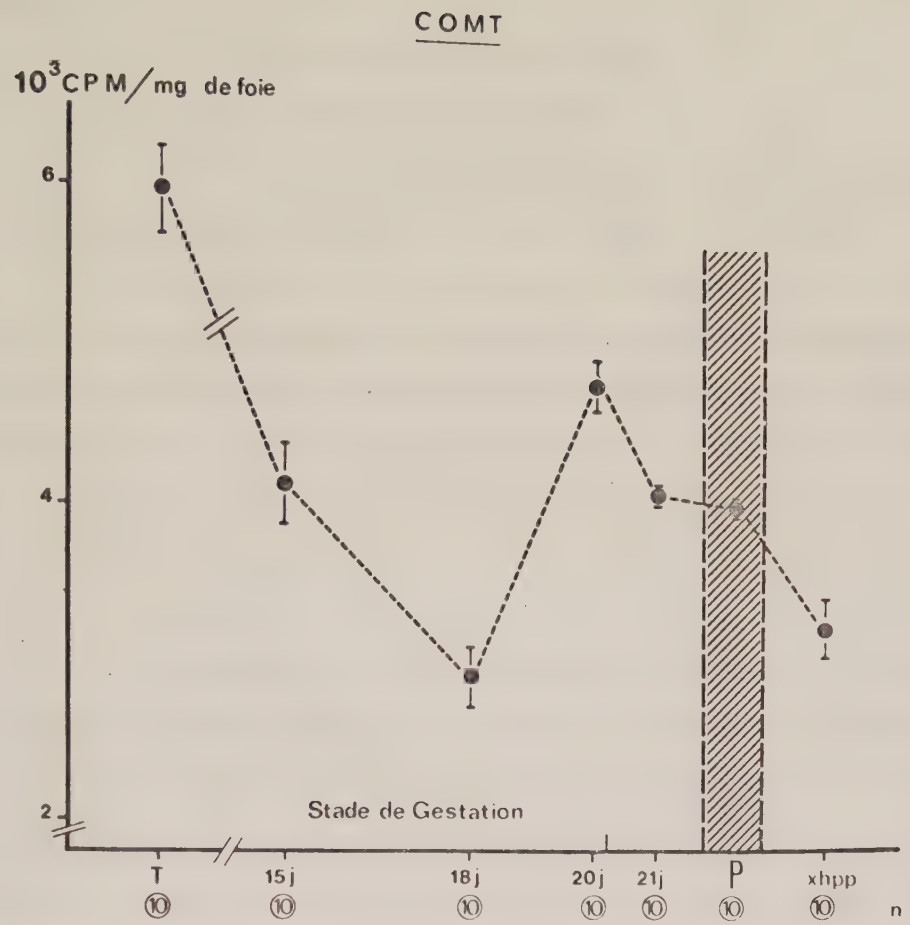


Fig. (24)

Evolution de l'activité COMT du Foie de Rat pendant la gestation, la parturition et le post-partum.

T = Femelle témoin

15::::21 = Jours post coïtum (p c)

xhpp = Quelques heures post partum (p p)

Analyse statistique

T	et	15j, 18j, 20j, 21j, P, xhpp	$P < 0,001$
18j	et	20j	$P < 0,001$

que formé à partir d'un substrat radioactif. En fait, la réaction donne deux produits (Graham et Col. 1972) de dégradation dans des proportions différentes :

- l'aldéhyde indole acétique 10%
- l'acide indole acétique 90%

Le pourcentage des deux produits varie en fonction de l'activité de l'aldéhyde deshydrogénase contenue dans l'homogénat.

En fait, bien que les taux de récupération de ces deux produits dans le toluène d'extraction soient très différents (Southgate et Collins 1969)et pourraient par conséquent fausser le dosage de l'activité MAO , Wurtman et Axelrod (1963) ont montré que l'activité de l'aldéhyde deshydrogénase est telle que tout l'aldéhyde est transformé en acide si bien que l'on peut écarter cette cause d'erreur.

b) COMT

La méthode mise au point par Axelrod et Tomchick (1958) permet de doser l'activité COMT en mesurant la quantité de métadrénaline-^{3}H formée à partir de l'adrénaline ^{3}H et de la S-adénosyl méthionine. En fait, deux dérivés peuvent être formés à partir du noyau catéchol : le dérivé para-O-méthylé et le dérivé méta-O-méthylé (Molinoff et Axelrod 1971). La quantité de dérivé para-O-méthylé est variable (10 à 60%) et dépend en particulier de la nature de la chaine latérale et des conditions de pH (Creveling et col. 1972). En fait, ces auteurs ont montré que pour une origine donnée (COMT du foie) et un substrat donné (adrénaline par exemple) ce rapport est constant quelle que soit l'espèce. Dans notre travail,comme nous nous intéressons toujours aux valeurs relatives de l'activité COMT dans différentes conditions et non à la valeur absolue de cette activité, nous pouvons ne pas tenir compte de la valeur constante de ce rapport (méta/para O-méthyl dérivés) dans l'expression des résultats.

2°) Discussion proprement dite

Les rôles de la MAO et de la COMT dans le métabolisme et l'inactivation des catécholamines sont complexes et dépendent de l'espèce animale, du type de tissu étudié et du substrat,en particulier du fait que ce substrat est, ou non, lié (Axelrod 1965).

Les variations des activités MAO et COMT observées sont peut-être dues à des variations des taux de sécrétion, pendant la gestation, d'hormones dont l'action inhibitrice (glucocorticoides : Callingham et Della Corte 1972, Parvez et Parvez 1972 b -1973 b; œstrogènes : Collins et Col. 1970, Holzbauer et Youdim 1973) ou stimulatrice (progestatifs : Grant et Pryse-Davies 1968, Holzbauer et Youdim 1973) de l'activité de ces enzymes a déjà été démontrée chez l'adulte normal.

A) Rôle possible des glucocorticoides

L'étude que nous avons menée sur l'évolution de l'excrétion urinaire de l'AVM pendant la gestation chez la Ratte (Parvez et Col. 1973 a) est en accord avec celle de l'évolution des activités MAO et COMT : le taux d'AVM urinaire et les activités MAO et COMT montrent les mêmes décroissances et augmentations du 15ème jour de gestation à quelques heures post-partum.

Le fait que les taux plasmatiques et urinaires de l'adrénaline et de la noradrénaline sont considérablement augmentés juste avant la parturion chez la Ratte (Parvez et Col. 1973 a - 1973 b), au moment où les activités MAO et COMT décroissent, peut également être pris comme une preuve indirecte de la diminution du catabolisme des catécholamines à l'approche de la délivrance.

Du 17ème jpc à la parturition, les taux de glucocorticoïdes surrénaliens (Kamoun, 1970) et plasmatiques (Kamoun 1970, Jego et Col. 1971, Lau et Col. 1972, Milkovic et Col. 1973 et Ota et Col. 1974) augmentent chez la Ratte de façon continue. Or, on sait que ces hormones sont des inhibiteurs des activités MAO et COMT (Parvez et Parvez 1972 b - 1973 b). Si les variations des activités MAO et COMT en fin de gestation étaient dues à celles du taux des glucocorticoides plasmatiques, nous devrions constater une baisse des activités MAO et COMT de 18 jpc à la parturition et nous observons le contraire.

Il faut donc chercher un autre mécanisme de régulation, ne faisant pas appel aux glucocorticoides, pour essayer d'expliquer les variations des activités MAO et COMT en fin de gestation chez la Ratte.

B) Rôle possible des hormones sexuelles

De nombreux auteurs (Zolovick et Col. 1966, Salseduc et Col. 1966, Cavanaugh et Zeller 1967, Kamberi et Kobayashi 1970, Holzbauer et Youdim 1973) se sont efforcés de préciser si les variations physiologiques des hormones sexuelles au cours du cycle œstrien étaient suffisantes pour influencer l'activité MAO du cerveau de Ratte. Les résultats variables ont conduit à des conclusions différentes.

L'existence d'une relation étroite entre le taux de progestérone et l'activité MAO fut pour la première fois suggérée par Holzbauer et Youdim (1973) qui mesurèrent en même temps :

- le contenu en progestérone des ovaires et des surrénales chez la Ratte qui, selon Feder et Ruf (1969) et Fajer et Col. (1971), synthétisent des quantités à peu près égales de progestérone et,
- l'activité MAO dans plusieurs tissus ou organes.

Bien que la réponse des divers organes soit d'amplitude variable, il semble y avoir une relation étroite entre les variations du taux de progestérone et celles de l'activité MAO, ces dernières se produisant avec un décalage de quelques heures : à la baisse du taux de progestérone surrénalien, correspond, avec un léger retard, la baisse de l'activité MAO dans les organes. Ceci est encore plus net au niveau de la surrénale, organe dans lequel ont été estimés à la fois le contenu en progestérone et l'activité MAO.

D'autre part, en début de prœtrus, existe aussi un pic très important d'œstrogènes (Yoshinaga et Col. 1969, Shaikh 1971) contemporain du pic de progestérone et précédant de peu celui de l'activité MAO (Holzbauer et Youdim 1973).

Holzbauer et Youdim (1973) précisent d'autre part l'action inhibitrice de l'œstradiol et l'action stimulatrice de la progestérone sur l'activité MAO dans l'ovaire, l'utérus et la surrénale. Bien que la réponse des trois organes soit du même type, c'est au niveau de l'ovaire et de l'utérus que l'œstradiol a l'action inhibitrice la plus accusée, et c'est au niveau de l'utérus et de la surrénale, que la progestérone stimule le plus la MAO chez la Ratte. Enfin, ces auteurs ne constatent aucune variation significative de l'activité MAO au niveau du foie, du coeur et du rein, après traitement par l'œstradiol ou la progestérone chez la Ratte.

Pendant la gestation chez le Cobaye (Challis et Col. 1971-1972), le Singe (Bosu et Col. 1973), la Ratte (Yoshinaga et Col. 1969, Shaikh 1971) et beaucoup d'autres espèces, les œstrogènes plasmatiques atteignent leur plus haut niveau les derniers jours avant la parturition. Au contraire, le taux de progestérone plasmatique montre une plus grande diversité d'évolution : si chez la Vache (Schams et Col. 1972) et beaucoup d'autres herbivores on assiste au début de la gestation à une montée rapide du taux de progestérone qui reste en plateau au cours de la gestation et chute brutalement juste avant la parturition, chez la Ratte (Csapo et Wiest 1969, Wiest 1970) et la Lapine (Challis et Col. 1973, Hilliard et Col. 1973) on observe une montée lente du taux de progestérone plasmatique qui culmine à peu près à mi-gestation et redescend progressivement jusqu'à la parturition.

Dans le cas de la Ratte, qui nous intéresse le plus, la baisse des activités MAO et COMT à 18 jpc serait peut-être due à la fois à l'augmentation du taux des œstrogènes (inhibiteurs) et à la diminution du taux de la progestérone (stimulatrice). Les variations postérieures à 18 jours,du taux de la progestérone et des œstrogènes, ne peuvent, à première vue, expliquer l'augmentation des activités MAO et COMT entre 18 jpc et la parturition(Fig.25

En fait, les phénomènes sont beaucoup plus compliqués. Le désaccord apparent entre les résultats obtenus dans différents laboratoires peut provenir d'une méthodologie différente : en effet, ces résultats dépendent de la race et de l'âge des animaux utilisés, de la durée et de l'intensité des jours et des nuits, de l'heure du sacrifice, et surtout du substrat utilisé pour doser les activités enzymatiques.

Le choix du substrat est devenu un facteur très important depuis qu'ont été identifiées plusieurs formes de COMT (Axelrod 1968) et de MAO (Youdim et Sandler 1967) chacune possèdant une spécificité de substrat et d'inhibiteur différente (Youdim 1972-1973, Youdim et Col. 1969-1970). Par exemple, l'œstradiol semble sans effet sur l'activité MAO dosée à partir de la dopamine alors que l'activité MAO est inhibée quand le dosage est effectué avec de la benzylamine . Au contraire, la progestérone stimule plus l'activité MAO lorsqu'elle a pour substrat la dopamine au lieu de la benzylamine (Holzbauer et Youdim 1973).

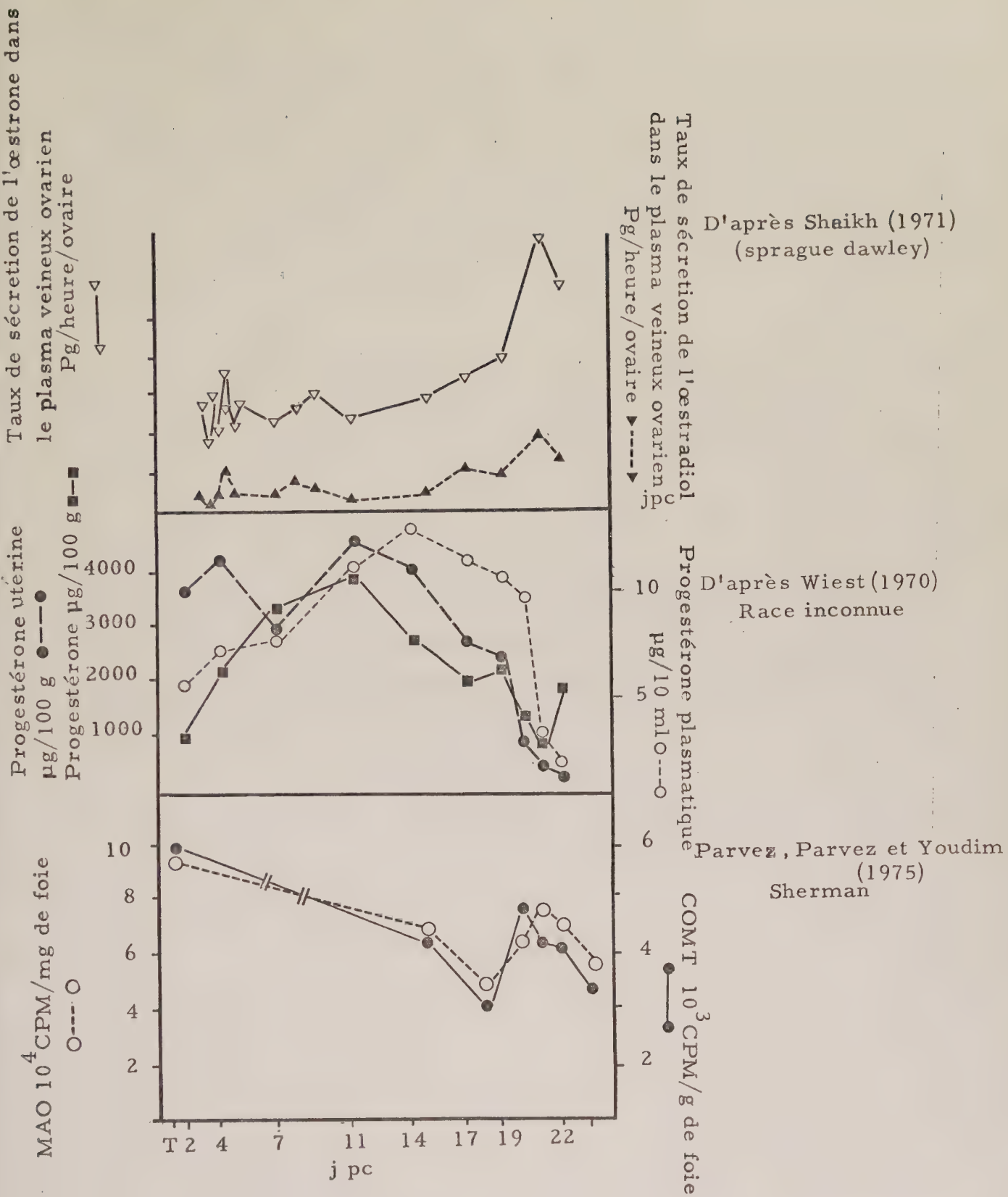


Fig. (25)

Evolutions comparées des taux plasmatiques des œstrogènes et de la progestérone ainsi que des activités MAO et COMT hépatiques pendant la gestation chez la Ratte.

Cette variabilité du pouvoir inhibiteur des œstrogènes selon le substrat fourni à l'enzyme, pourrait s'expliquer par les intéractions physico-chimiques entre les œstrogènes et les catécholamines. En effet, Ball et Col. (1972) ont montré que les catéchol-œstrogènes et d'autres catéchols sont des inhibiteurs compétitifs de la COMT et l'empêchent ainsi de dégrader les catécholamines.

Il se pourrait donc, compte tenu du substrat dont nous disposions (tryptamine), que dans nos conditions expérimentales, l'œstradiol ait, comme avec la dopamine, peu ou pas d'effet inhibiteur sur la MAO et que la progestérone ait un effet stimulateur renforcé, ce qui expliquerait alors les variations observées juste avant la parturition. Même si les informations actuellement connues sont encore largement insuffisantes, on peut avancer l'hypothèse d'une modification de la régulation hormonale des activités enzymatiques du catabolisme des catécholamines au cours de la gestation, sans pour cela éliminer totalement la modification possible du contrôle nerveux du métabolisme des catécholamines.

TROISIEME PARTIE

- Evolution du taux de glycogène dans divers organes chez la Ratte gestante, parturiente et postpartum.

- Influence de la surrénalectomie et du traitement par l'hydrocortisone sur la charge en glycogène de divers organes et sur la glycémie sanguine en fin de gestation et au cours du cycle œstrien.

I - MISE AU POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

A) Généralités

On sait depuis longtemps que sous l'effet des catécholamines, les réserves énergétiques (glycogène et triglycérides) du foie et du tissus adipeux blanc diminuent. Elles sont alors, pour la majeure partie, utilisées par d'autres tissus sous la forme de FFA (free fatty acides ou acides gras libres). Il a aussi été prouvé que dans les muscles cardiaque, lisse et strié ainsi que dans le tissus adipeux brun, les mêmes réserves énergétiques sont utilisées sous l'influence des catécholamines mais essentiellement pour la consommation interne de ces tissus (Cf Himms-Hagen 1972).

D'autres hormones, comme l'ACTH ou la STH, dont la sécrétion est respectivement stimulée (Vernikos-Danellis et Marks 1962) ou inhibée (Imura et Col. 1968) par les catécholamines, agissent également sur le métabolisme des glucides et des lipides. Ainsi, l'augmentation de la sécrétion d'ACTH sous l'influence de l'adrénaline, entraine l'augmentation de la sécrétion des glucorticoides surrénaliens qui stimulent à leur tour la néoglucogénèse.

L'augmentation de la glycémie, consécutive à l'action des catécholamines est due à la fois à une production accrue de glucose (Cori, 1940) et à une utilisation du glucose dans les tissus, inférieure à celle que permettrait le taux de glucose plasmatique(Cori 1931 , Ingle et Nezamis 1950, Somogyi 1950-1951). Des injections de petites quantités d'adrénaline, insuffisantes pour provoquer une hypertension, sont cependant capables d'augmenter la glycémie; de plus, selon l'espèce, l'adrénaline est de 5 à 20 fois plus efficace que la noradrénaline (Ellis 1956).

Au moins 5 tissus interviennent dans ces processus, ce sont : le foie, le pancréas, le muscle, le tissus adipeux blanc et le cortex surrénal. La contribution de chaque tissu à l'hyperglycémie dépend de la nature de la catécholamine agissante et de l'état nutritionnel et hormonal de l'animal (Cf Himms-Hagen 1972).

Euler (1949) a montré que l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'adrénaline et de la noradrénaline observée après un travail musculaire dépend plus de l'intensité du travail effectué que de la quantité de travail.

Enfin, Whaley et Col. 1967, ont montré indirectement, par mesure du glucose et des NEFA plasmatiques que le début de la parturition est associé à une augmentation des taux plasmatiques de l'adrénaline et de la noradrénaline.

B) Variations de la charge en glycogène de divers organes au cours du cycle nycthéméral

Le glycogène hépatique (Halberg et Col. 1960, Agren et Col. 1931), cardiaque (Bockman et Col. 1971) squelettique (Agren et Col. 1931) ou utérin (Hoopes et Col. 1974) présente un rythme circadien qui passe par un maximum en début de la période diurne et qui semble indépendant de la prise de nourriture de l'animal, le jeûne ne changeant au maximum que le niveau de base (Agren et Col. 1931) mais n'affectant pas la périodicité (Bo et Atkinson 1953). Il semble que l'existence de ce rythme a une grande importance dans la régulation hormonale du métabolisme du glycogène utérin, car l'utérus répond de façon différente à la stimulation des œstrogènes selon l'heure de l'administration (Hoopes et Col. 1974). Une seule injection d'œstrogènes augmente l'accumulation de glycogène dans l'utérus (Boettinger 1946, Bitman et Col. 1965, Bo et Col. 1967) et ce, d'autant plus qu'elle a lieu au moment du pic circadien (Hoopes et Col. 1974).

C) Variations de la charge en glycogène de l'utérus avec le cycle œstrien

Des variations du taux de glycogène de l'utérus ont été observées pendant le cycle œstrien chez la Femme et chez la Ratte. De nombreux travaux portant sur le métabolisme du glucose dans l'endomètre humain ont été publiés de 1929 à 1967, mais la grande majorité d'entre eux porte sur des petites séries de résultats qui sont parfois, de ce fait, difficiles à interprêter (Adler 1930, Domany et Col. 1967, Hagerman et Villee 1953, Sturmer et Stein 1952, Hughes et Col. 1963-1964 et 1950). Pendant la 2ème phase du cycle chez la Femme, la charge en glycogène de l'utérus est multipliée par 6 alors que son taux de dégradation in vitro est minimum (Hackl 1970). Chez la Ratte, le glycogène utérin est localisé dans le myomètre (Waalas

1952, Bo et Atkinson, 1952) et présente un maximum d'accumulation au moment du prœstrus (Boettinger 1946). D'après Yoshinaga et Col. (1969) les variations de la charge en glycogène de l'utérus de Ratte pendant le cycle peuvent être rapportées aux variations concomitantes du taux de sécrétion des œstrogènes ovariens.

D) Variations de la charge en glycogène en fin de gestation

En fin de gestation, Herrera et Col. (1969) trouvent que les stocks de glycogène hépatiques ne sont pas diminués chez la Ratte alors que la glycémie est minimale (Scow et Col. 1964, Herrera et Col. 1969, Saudek et Col. 1975). Par contre, Comline et Silver (1972) constatent une augmentation de la glycémie maternelle et fœtale chez la Brebis, dans l'heure qui précède la délivrance. Selon ces auteurs, cette hyperglycémie brutale ressemble à celle obtenue chez la Brebis gestante après injection de catécholamines (Setchell et Mc Clymont 1955) et est sans doute liée à une décharge de catécholamines due au stress qu'engendrent les contractions utérines qui, chez la Brebis, commencent 10 à 12 heures avant la délivrance.

Parmi les actions physiologiques connues des catécholamines, et à cause de l'existence du pic de leur taux plasmatique avant la parturition chez la Ratte et la Lapine (Parvez et Col. 1973 b, 1974 b) on peut supposer que le rôle hyperglycémiant de ces substances, est peut-être particulièrement important à un moment où l'organisme de la femelle a besoin de fournir des efforts musculaires intenses et soutenus, la parturition représentant une période de crise et de bouleversements rapides et définitifs au point de vue physiologique. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier chez la Ratte gestante:

- l'évolution des stocks de glycogène dans 3 organes : d'une part le foie, connu depuis longtemps comme étant la réserve principale de glycogène de l'organisme et d'autre part,dans 2 organes grands consommateurs d'énergie au moment de la parturition : le coeur et l'utérus.

- L'influence de la surrénalectomie et du traitement compensateur par l'hydrocortisone sur la charge en glycogène de ces 3 organes et sur

la glycémie sanguine chez la Ratte en prœstrus et chez la Ratte gestante.

II - EVOLUTION DES STOCKS DE GLYCOGENE DU FOIE, DU COEUR ET DE L'UTERUS DE RATTE AU COURS DE LA GESTATION

1°) Isolement et dosage du glycogène

L'isolement du glycogène est effectué suivant la méthode de Slosse (1927). On prélève le cœur et l'utérus en entier et 0,8 à 1,2 g de foie. Les tissus sont dilacérés sur de la glace pilée.

Les tissus sont alors placés dans des tubes tarés, contenant 1 ml de KOH à 60%, puis pesés à nouveau. Le glycogène est extrait par hydrolyse des tissus pendant 3 heures au bain-marie bouillant. Le glycogène extrait, précipité, est purifié par plusieurs lavages successifs dans l'alcool à 60° et à 95°. Le glycogène est ensuite hydrolysé en glucose, au bain-marie bouillant, pendant 1 heure, en présence d'HCl concentré (d = 1,175). Le glucose obtenu est dosé par la technique de la glucose oxydase (Huggett et Nixon 1957) utilisant une préparation commerciale d'enzymes(Biotrol).

2°) Résultats

Tableau (7) et Figures (26), (27) et (28).

A) Foie (Fig 26)

Pendant la gestation, le foie contient significativement moins de glycogène que pendant le prœstrus (T). La valeur minimale est atteinte pour 17 et 21 jpc (valeurs non significativement différentes), les stocks de glycogène représentent alors environ 50% du niveau du prœstrus. A 18 jpc, date à laquelle existe le pic du taux plasmatique des catécholamines, on constate une remontée significative du stock de glycogène par rapport à 17 jpc. A ce stade, et malgré une augmentation considérable, le foie contient seulement 73% du glycogène contenu chez la femelle en prœstrus ($P < 0,02$). Dès la fin de la parturition, le glycogène hépatique augmente à nouveau.

B) Coeur (Fig 27)

Comparativement à la femelle témoin, de 14 jours à 20 jpc, le glycogène cardiaque est moins diminué que le glycogène hépatique chez la

Tableau (7)

Evolution de la charge en glycogène de divers organes chez la Ratte gestante.

Organe	Prœstrus	14jpc	16jpc	17jpc	18jpc	20jpc	21jpc	P	24hPP
Foie mg/g	61, 40 ±3, 9	47, 20 ±3, 0	45, 06 ±1, 4	30, 94 ±1, 7	47, 61 ±2, 1	42, 11 ±2, 5	34, 69 ±2, 2	38, 90 ±2, 7	41,54 ±3, 3
Nb. de cas	8	6	6	9	10	7	9	7	5
Coeur mg/g	2, 34 ±0, 19	2, 20 ±0, 28	1, 78 ±0, 18	1, 63 ±0, 09	1, 77 ±0, 18	2, 26 ±0, 4	1, 24 ±0,27	0, 58 ±0, 18	1, 19 ±0, 2
Nb. de cas	8	9	7	7	10	7	9	9	5
Utérus mg/g	1, 20 ±0, 15	1, 52 ±0, 09	1, 59 ±0, 06	1, 51 ±0, 08	1, 30 ±0, 07	1, 45 ±0, 09	1, 44 ±0, 13	1, 98 ±0, 18	0, 95 ±0, 09
Nb. de cas	8	10	7	9	10	7	9	8	5

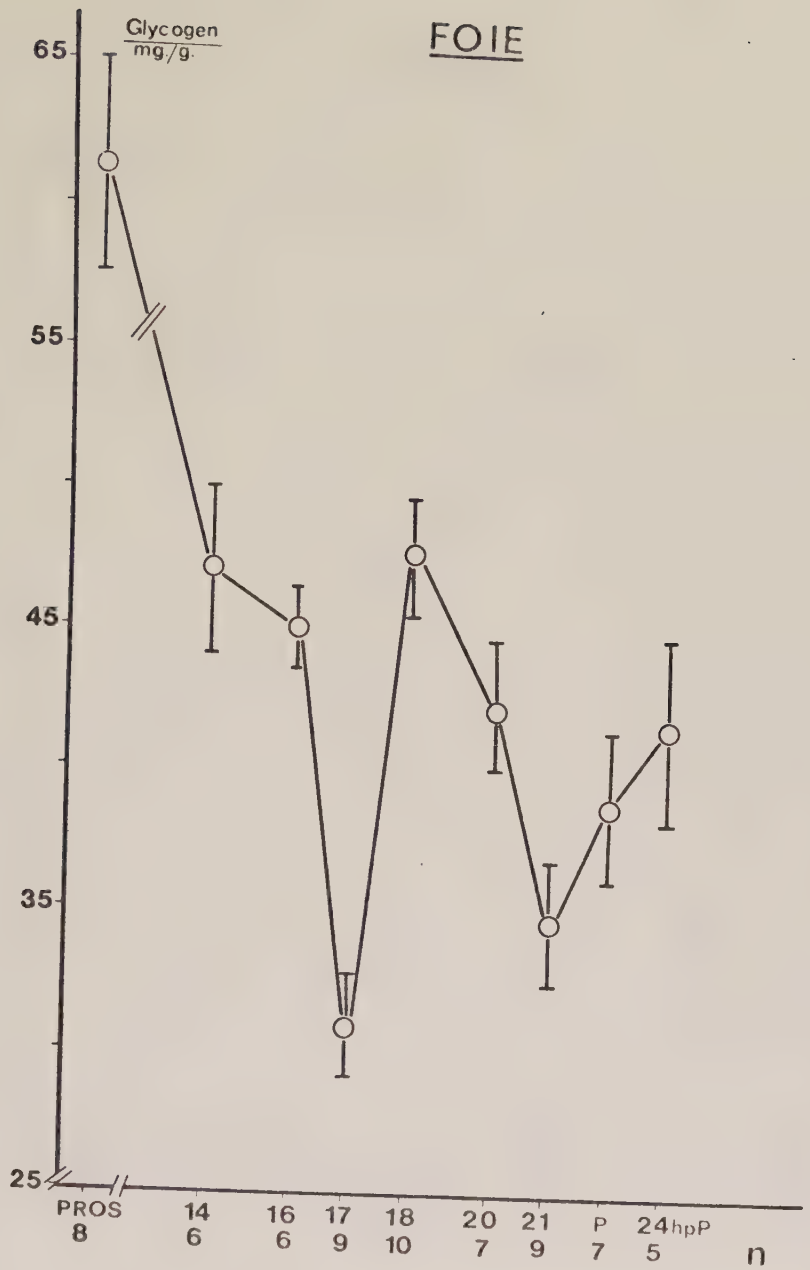


Fig. (26)

Evolution du stock de glycogène hépatique chez la ratte pendant la gestation, la parturition et le début du post-partum.

n = Nombre de déterminations

P = Parturition

T = Femelles en pro-oestrus

Analyse statistique

T	et	18jp. c.	$P < 0,02$
20	et	21j p. c.	$P < 0,05$

CŒUR

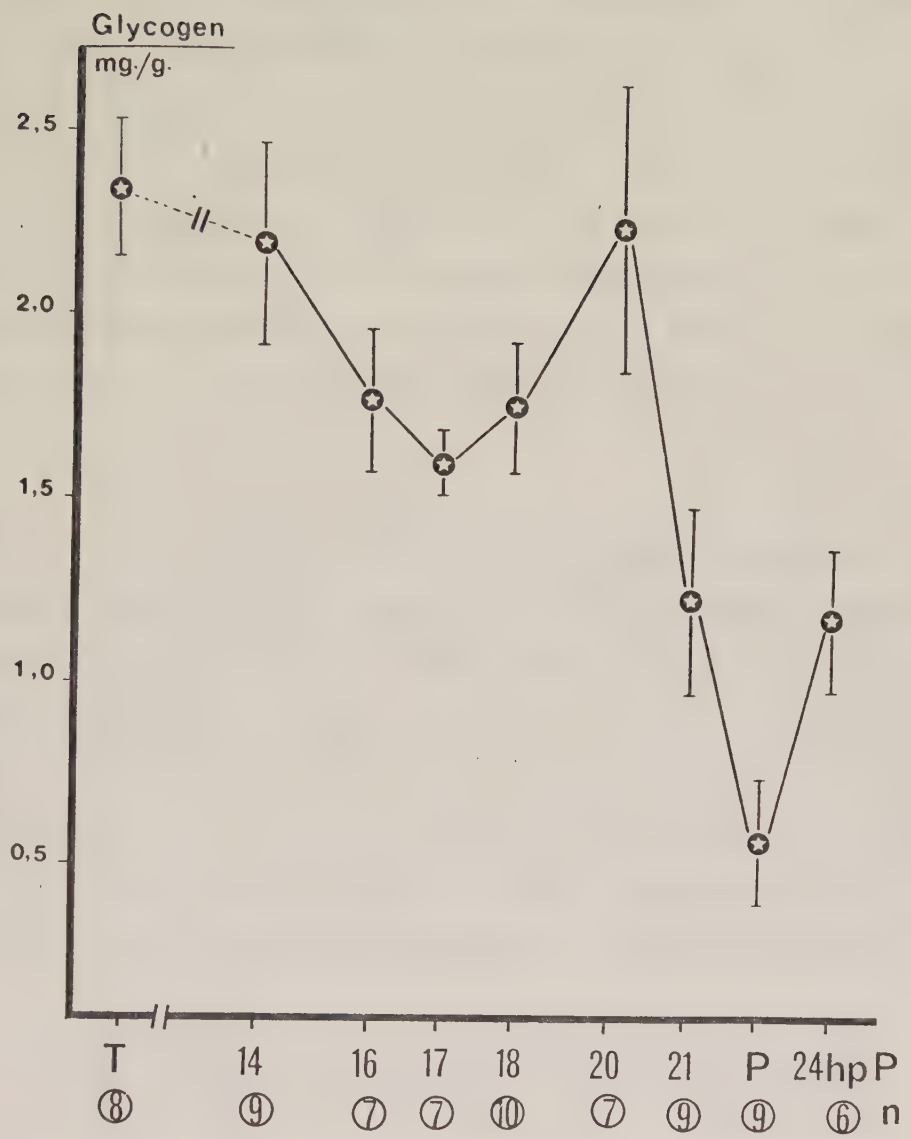


Fig. (27)

Evolution du stock de glycogène cardiaque chez la ratte pendant la gestation, la parturition et le post-partum.

n = Nombre de déterminations
T = Femelles en proestrus
14-21 = Jours post coïtum
P = Parturition
24hpP = 24 heures post-partum.

Analyse statistique

T	et	17j p. c.	$P < 0,005$
T	et	21j p. c.	$P < 0,02$
T	et	P	$P < 0,005$
P	et	24hpP	$P < 0,05$

femelle gestante. A 17 jpc, se produit une chute significative du taux de glycogène cardiaque qui devient de 30% inférieur au taux observé en prœstrus. Entre 17 jours et 20 jpc, les stocks de glycogène se reforment mais accusent ensuite une chute très importante jusqu'au moment de la parturition, le minimum étant alors atteint avec une valeur qui représente 25% de la valeur en prœstrus. Après la parturition, le glycogène s'accumule à nouveau dans le coeur, et 24 h après la délivrance, la charge en glycogène est déjà significativement plus importante (+ 100% $P < 0,05$) qu'au moment de la parturition, mais ne représente que 50% de la valeur témoin ($P < 0,001$).

C) Utérus (Fig 28)

A l'opposé de ce qui se passe dans les deux organes précédemment étudiés, dans l'utérus de la Ratte gestante le glycogène est plus abondant que dans celui de la Ratte témoin. Au cours de la gestation, le glycogène utérin augmente à deux reprises, une première fois entre 14 jours et 17 jpc , une 2ème fois entre 21 jpc et la délivrance. Après la parturition, la charge en glycogène de l'utérus diminue brutalement et 24 h après, n'est plus que 46% ($P < 0,001$) de la valeur de la parturition , par contre elle n'est plus significativement différente de celle des Rattes en prœstrus.

D) Comparaison entre les trois organes étudiés

En première approximation, on peut dire que la charge en glycogène du foie et du coeur diminue au cours de la gestation, alors que celle de l'utérus augmente. La différence de la réponse de ces deux groupes d'organes est d'autant plus accusée que la parturition est proche : il y a un " déplacement apparent " de la charge en glycogène vers le coeur à 20 jpc et vers l'utérus à 21 jpc.

Enfin, 24 h après la parturition, il n'y a plus aucune différence entre la charge en glycogène de l'utérus de la femelle parturiente et celle de la femelle témoin, alors que les charges du foie et du coeur sont loin d'être à nouveau normales.

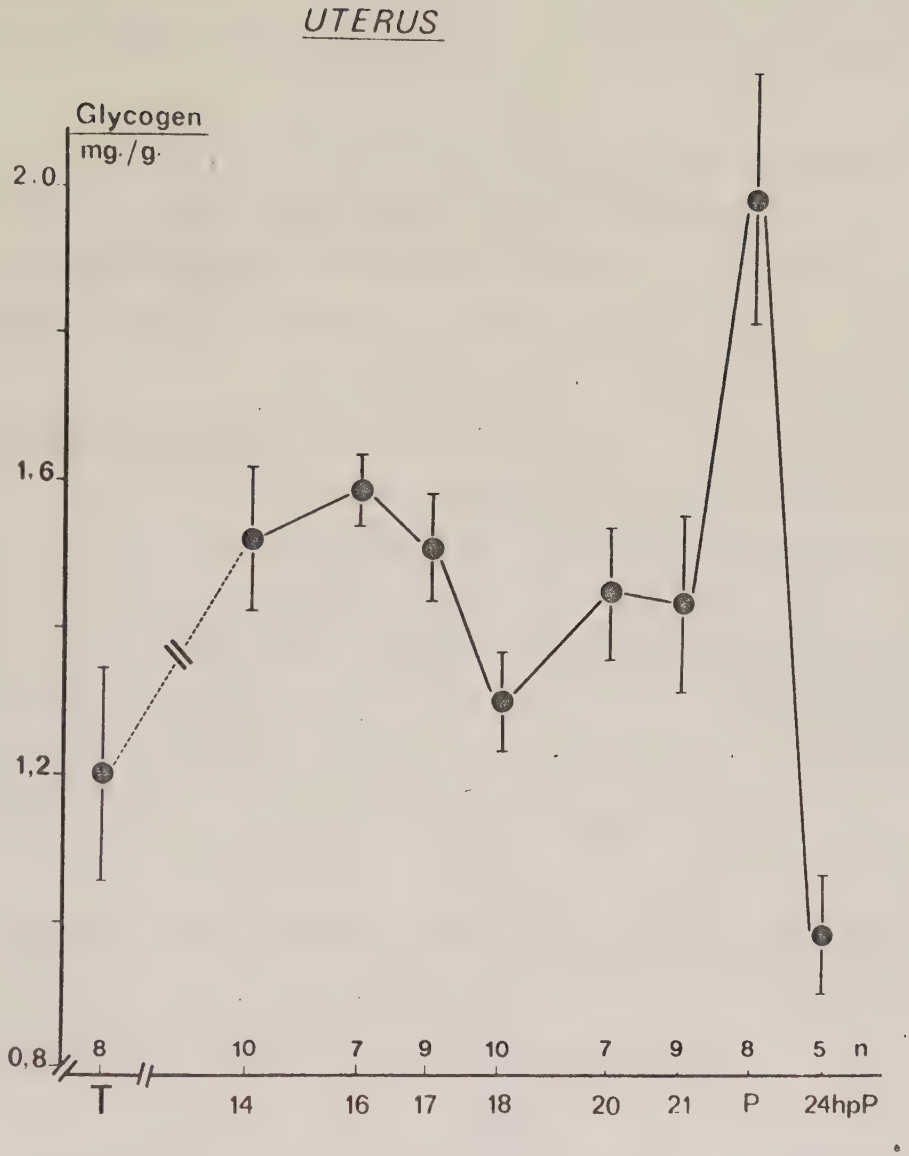


Fig. (28)

Evolution des stocks de glycogène de l'utérus chez la ratte gestante, parturiente et post-partum.

n = Nombre de déterminations
T = Femelles en prœstrus
14-21 = Jours post coïtum
P = Parturition
24hpP = 24 heures post-partum

Analyse statistique

P	et	18j	$0,001 < P < 0,005$	P	et	21j	$0,02 < P < 0,0$
P	et	24hpP	$P < 0,001$	T	et	24hpP	N.S.
		T	et 18j	$0,01 < P < 0,02$			

III - INFLUENCE DE LA SURRENALECTOMIE ET DU TRAITEMENT COMPENSATEUR PAR L'HYDROCORTISONE SUR LA CHARGE EN GLYCOGENE DU FOIE, DU COEUR ET DE L'UTERUS ET SUR LA GLYCEMIE SUR LA FEMELLE TEMOIN OU GESTANTE

La surrénalectomie, diminuant considérablement le taux de l'adrénaline plasmatique chez la femelle gestante de 21 jpc (Cf 1ère partie), il nous a paru utile de rechercher l'action de cette ablation sur la charge en glycogène des trois organes précédemment étudiés.

1°) Rappel des conditions expérimentales

Les femelles sont surrénalectomisées bilatéralement soit à 15 jpc pour les femelles gestantes, soit en prœstrus pour les femelles cycliques. (Cf 1ère partie IV).

Le traitement par l'hydrocortisone commence le lendemain de l'opération et dure 5 jours, soit de 16 à 20 jours pour les femelles gestantes. Les femelles cycliques ou gestantes sont sacrifiées, 6 jours après l'opération,donc à 21 j 1/2 pour les femelles gestantes.

2°) Influence de la surrénalectomie et du traitement compensateur par l'hydrocortisone sur le taux de glycogène du foie, du coeur et de l'utérus chez la femelle gestante ou cyclique (Fig 29)

A) Chez la femelle cyclique

a) La surrénalectomie abaisse de façon significative ($P < 0,001$) la charge en glycogène du coeur (- 79%) et de l'utérus (- 84%) alors qu'elle augmente non significativement celle du foie (+ 7,6%).

b) Le traitement quotidien par 10 mg d'hydrocortisone (hydrocortisone lyophilisée sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone) pendant 5 jours abaisse de façon significative la charge en glycogène du foie par rapport aux femelles surrénalectomisées (- 33% $P < 0,001$) et par rapport aux femelles témoins (- 28% $P < 0,005$). Au contraire, ce même traitement augmente de façon non significative la charge en glycogène de l'utérus et augmente de façon très significative (+ 629% $P < 0,001$) la charge en glycogène du coeur qui devient supérieure à celle observée chez les femelles

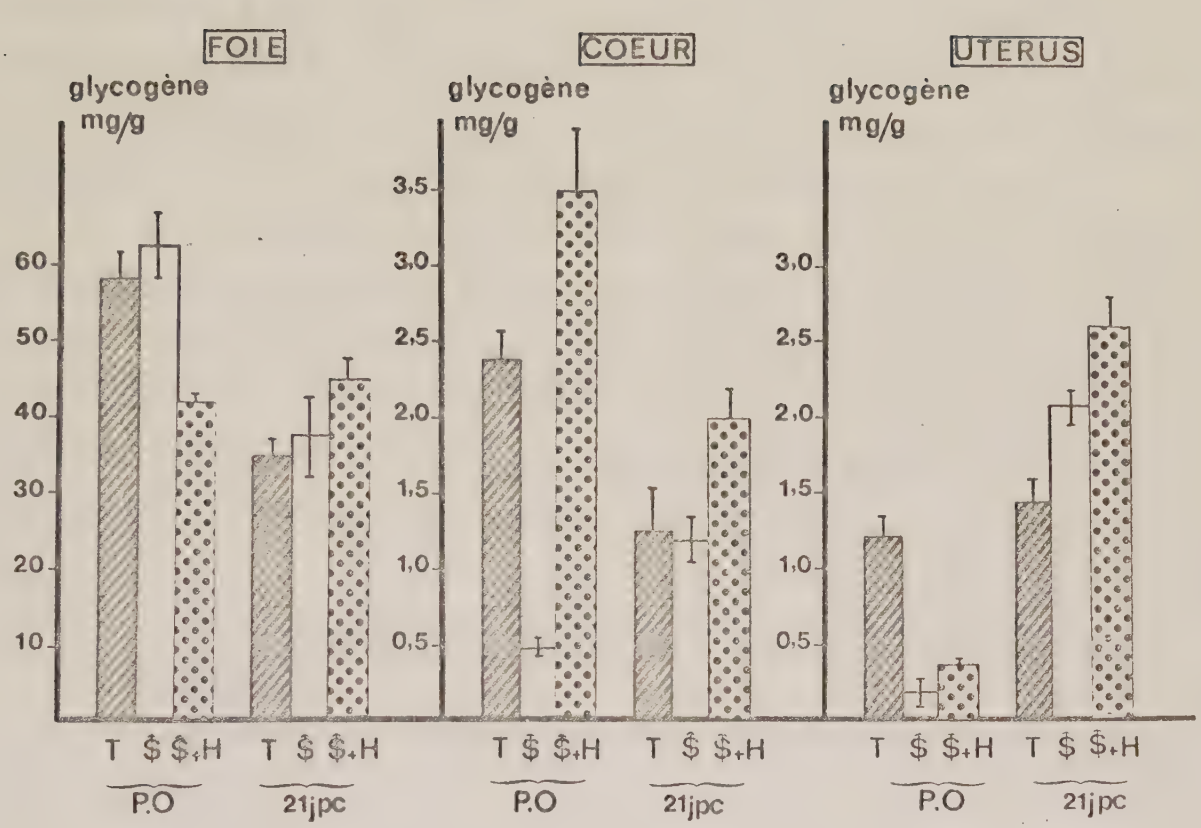


Fig. (29)

Actions comparées de la surrénalectomie et du traitement compensateur par l'hydrocortisone sur la charge en glycogène du foie, du cœur et de l'utérus chez la femelle gestante (21j pc) ou cyclique (prœstrus : P. O.).

Analyse statistique

	Femelle Gestante				Femelle Cyclique			
FOIE	S + H	et	T	$P < 0,02$	S + H	et	S	$P < 0,001$
					S + H	et	T	$P < 0,001$
COEUR	S + H	et	S	$P < 0,005$	T	et	S	$P < 0,001$
					S + H	et	S	$P < 0,001$
					S + H	et	T	$P < 0,005$
UTERUS	S	et	T	$P < 0,001$	S + H	et	T	$P < 0,001$
	S + H	et	S	$P < 0,02$				

témoins (+ 49,6% $P < 0,005$).

B) Chez la femelle gestante de 21 j 1/2 pc

Comme chez la femelle en proestrus, la surrénalectomie augmente de façon non significative (+ 8,4%) la charge en glycogène du foie chez la femelle âgée de 21 j 1/2 pc. Contrairement à ce qui advient chez la femelle non gestante, la surrénalectomie n'affecte pas la charge en glycogène du cœur de la femelle âgée de 21 j 1/2 pc, mais augmente de façon significative (+ 44% $P < 0,001$) la charge en glycogène de son utérus.

Le traitement compensateur par l'hydrocortisone de la femelle gestante, surrénalectomisée à 15 jpc, augmente la charge en glycogène de ces trois organes à 21 j 1/2 pc : de façon significative dans le cœur (+ 66% $P < 0,005$) et dans l'utérus (+ 26% $P < 0,02$) par rapport aux femelles surrénalectomisées et significativement dans le foie (+ 29% $P < 0,02$) par rapport aux femelles non opérées.

C) Comparaison entre la femelle en proestrus et la femelle gestante

Les effets de la surrénalectomie à court terme (5 jours) ne sont pas les mêmes chez la femelle gestante et la femelle cyclique : alors que chez la femelle cyclée, les stocks de glycogène du coeur et de l'utérus sont très déprimés par la surrénalectomie, chez la femelle gestante de 21 j 1/2 pc, nous constatons au contraire une augmentation de la charge en glycogène de l'utérus, celle du coeur n'étant pas affectée. D'autre part, que la femelle soit gestante ou non, le glycogène du foie n'est pas affecté de façon significative.

De la même façon, les effets du traitement par l'hydrocortisone varient avec l'état hormonal de la femelle : chez la femelle gestante, quel que soit l'organe considéré, la charge en glycogène augmente à la suite des injections d'hydrocortisone; chez la femelle cyclique, la réponse est inversée suivant l'organe considéré, la charge en glycogène du foie diminue, celle de l'utérus ne varie pas, et celle du coeur augmente.

3°) Influence de la surrénalectomie et du traitement compensateur par l'hydrocortisone sur la glycémie sanguine chez la Ratte gestante ou cyclique (Fig 30)

A) Ratte cyclique

La glycémie de la Ratte en prœstrus est basse et égale à 0,76 g g / l de sang, la glycémie de la femelle en dioestrus est statistiquement plus élevée (0,97 $P < 0,05$).

La surrénalectomie de la femelle cyclique abaisse la glycémie sanguine de 22% chez la femelle en dioestrus ($P < 0,025$) et de 24% chez la femelle en prœstrus ($P < 0,001$).

Le traitement par l'hydrocortisone, appliqué aux seules Rattes opérées en prœstrus, augmente la glycémie (+ 66% $P < 0,001$) qui devient supérieure à celle des Rattes témoins en prœstrus (+ 26% $P < 0,005$).

B) Ratte gestante

La glycémie sanguine des Rattes de 21 j 1/2 pc n'est statistiquement pas différente de celle des femelles en prœstrus, par contre elle est inférieure à celle des Rattes en dioestrus (- 16% $P < 0,001$).

La surrénalectomie de la femelle gestante abaisse la glycémie sanguine de 33% ($P < 0,05$) qui devient alors non significativement différente de celle des Rattes surrénalectomisées en prœstrus.

Le traitement de la femelle gestante surrénalectomisée par l'hydrocortisone fait remonter la glycémie sanguine qui devient significativement plus élevée (+ 46% $P < 0,001$) que celle des Rattes gestantes surrénalectomisées non traitées et non significativement différente de celle des Rattes gestantes témoins. La glycémie de la Ratte gestante surrénalectomisée et compensée reste cependant inférieure (- 18% $P < 0,005$) à celle de la Ratte surrénalectomisée en prœstrus et compensée.

C) Comparaison entre la femelle cyclique et la femelle gestante

Contrairement à ce que nous avons constaté pour la charge en glycogène, la femelle gestante ou cyclique présente, au point de vue glycémie, le même type de réponse à la surrénalectomie et à son traitement compensa-

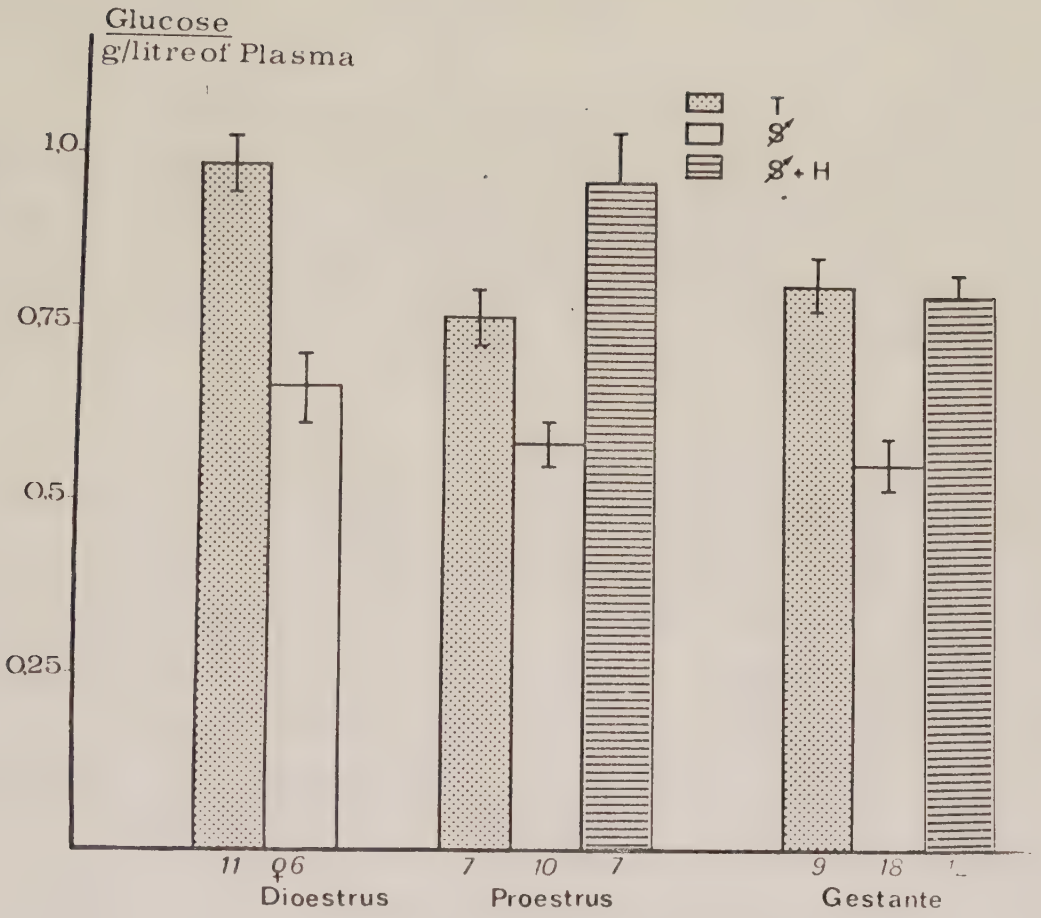


Fig. (30)

Influence de la surrénalectomie et du traitement par l'hydrocortisone sur la glycémie de la ratte gestante ou cyclique.

Proestrus = Rattes surrénalectomisées en proestrus et sacrifiées 6 jours plus tard

Rattes surrénalectomisées en proestrus, recevant 5 injections d'hydrocortisone du 1er au 5eme jour post opératoire et sacrifiées le 6eme jour

Rattes proestrus témoins

Gestantes — Même définitions que chez les femelles en proestrus mais chez des femelles gestantes de 15j1/2 p. c. et sacrifiées à 21j1/2 p. c.

n = Nombre de déterminations.

teur. Seule, l'intensité de la réponse aux injections d'hydrocortisone, varie avec l'état hormonal de la femelle.

IV - DISCUSSION

Si parmi les publications les plus récentes, certaines se sont intéressées à l'action de l'œstradiol et de la progestérone sur la charge en glycogène de l'utérus, aucune étude systématique n'a été menée sur les variations journalières des charges en glycogène du foie, du coeur et de l'utérus pendant le dernier tiers de la gestation, la parturition et le post-partum.

Le métabolisme des glucides dans l'utérus de Ratte a cependant été étudié de façon approfondie mais seulement pendant la période s'étendant de 0 j pc à 12 jpc. Ces travaux apportent de nombreux renseignements sur le métabolisme du glycogène utérin en début de gestation, mais les informations qu'ils donnent ne se recoupent pas voire même s'opposent :

- Szego et Roberts (1953) observent une augmentation progressive continue de la charge en glycogène de l'utérus de Ratte de 2 jpc à 7 jpc.

- Rajalakshimi et Col. (1972) mettent en évidence une augmentation progressive de la charge en glycogène de l'utérus de Ratte de 0 jpc à 4 jpc, puis, une baisse progressive de 4 jpc à 6 jpc. Les travaux de Boettinger (1946), Bitman et Col. (1965) et Bo et Col. (1967) ayant montré l'importance des œstrogènes dans les processus d'accumulation du glycogène dans l'utérus, Rajalakshimi et Col. (1972) suggèrent une relation entre le pic de glycogène à 4 jpc et les pic d'œstrogènes(Yoshinaga et Col. 1969) et de progestérone (Wiest et Col. 1968) qui se situent à cette date et qui correspondent à la nidation du blastocyste.

- A l'opposé, Greenstreet et Fotherby (1973), étudiant un grand nombre de composés intermédiaires et d'enzymes du métabolisme du glucose trouvent, entre autres choses : a) une diminution progressive du stock de glycogène de l'utérus, du 1er au 3ème jpc, puis une augmentation de ce stock du 3ème au 7ème jpc. b) Une augmentation de la glycolyse les 1er, 2ème, 5ème et 6ème jpc, comme le montrent les augmentations des acti-

vités enzymatiques hexokinase et phosphofructokinase. Ils suggèrent également que ces variations sont liées au processus d'implantation du blastocyste entre le 5ème et le 6ème jour, le glycogène servant de source d'énergie au métabolisme anaérobie du blastocyste jusqu'au 9ème ou 10ème jpc, date à laquelle le développement du placenta assure au futur embryon une alimentation sanguine permettant un métabolisme aérobie.

Ainsi, la seule interprêtation physiologique,proposée aux variations contradictoires observées de la charge en glycogène de l'utérus chez la femelle gestante,est celle d'une corrélation possible avec le processus d'implantation du blastocyste.

Au cours du dernier tiers de la gestation, la charge en glycogène du foie est toujours très inférieure à celle de la femelle cyclée, la charge du coeur est au plus égale à celle de la femelle cyclée et la charge de l'utérus est supérieure ou au moins égale à celle de la femelle cyclée.

D'autre part, pendant cette période, nous observons à deux reprises une diminution importante de la charge en glycogène du foie et du coeur, et au contraire, une augmentation significative de celle de l'utérus. Toutes ces variations semblent aller dans le même sens : glycogénolyse au niveau de l'organe stock (foie), augmentation de la glycémie, donc augmentation de la quantité de glucose mise à la disposition des tissus et constitution d'un important stock de glycogène dans l'utérus au détriment du glycogène hépatique. Il faut cependant noter que l'augmentation de la charge en glycogène de l'utérus est très inférieure à la diminution de la charge du glycogène hépatique. Celui-ci serait donc consommé pour d'autres besoins, par exemple pour permettre l'accumulation de glycogène dans le foie des fœtus,de 18 jpc à 21 jpc. En effet, la charge en glycogène du foie fœtal devient 35 fois plus forte pendant cet intervalle (Cf Vaillant et Jost 1971) et la chute de la glycémie maternelle est,en fin de gestation,supprimée par l'hystérectomie (Scow et Col. 1964) et la fœtectomie (Curry et Beaton 1958, Sutter et Col. 1973). Après avoir reporté sur la même figure(31 a) les évolutions concomitantes de la charge en glycogène du foie, du coeur et de l'utérus et celle

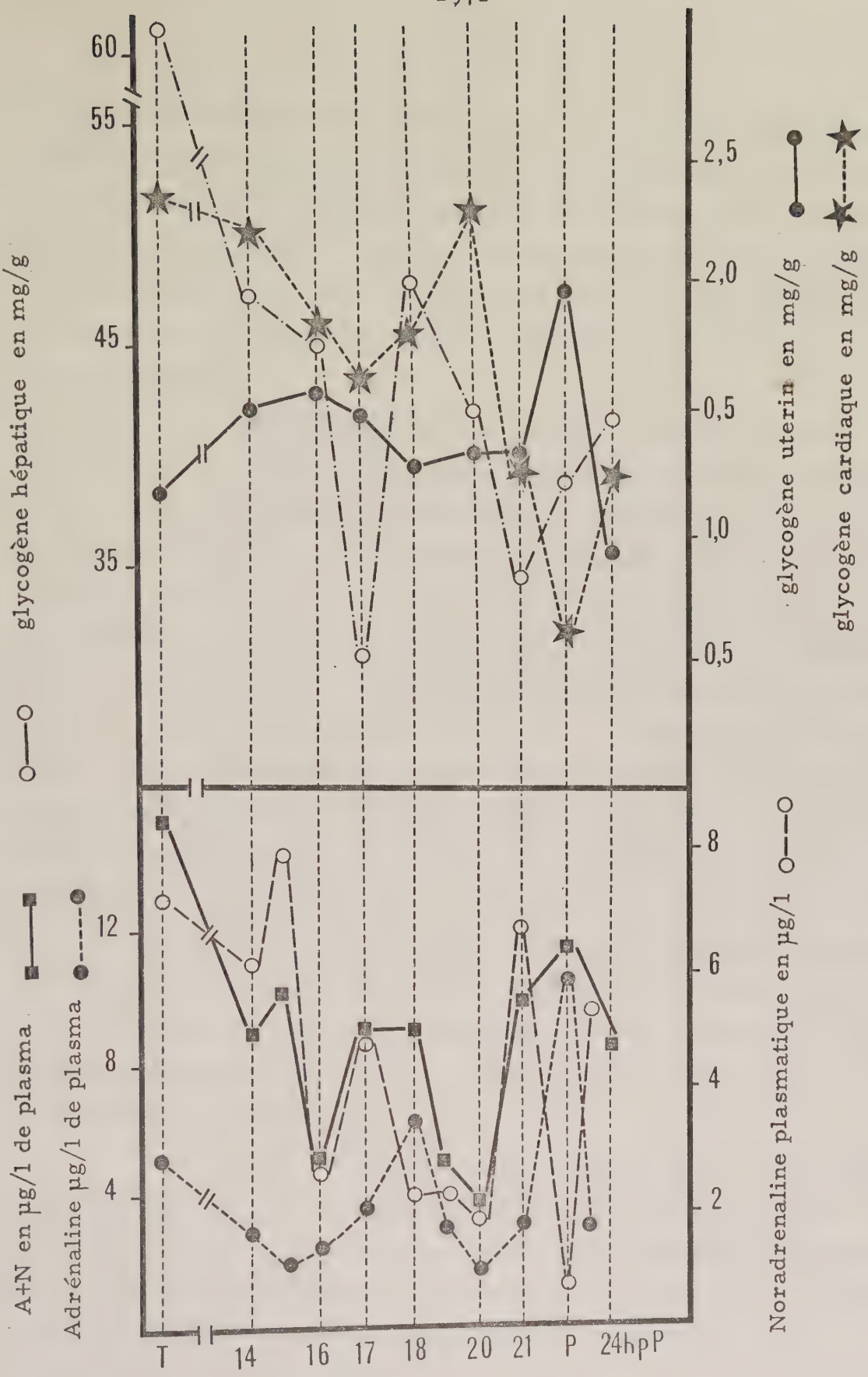


Figure 31a: Evolutions concomitantes du taux plasmatique des catécholamines et de la charge en glycogène du foie, du coeur et de l'utérus chez la ratte pendant le dernier tiers de la gestation, la parturition et le post-partum.

du taux des catécholamines plasmatiques totales chez la femelle gestante, nous pouvons constater que les chutes (17 j 1/2 pc et 21 j 1/2 pc) de la charge en glycogène du foie et (21 j 1/2 pc et parturition) de la charge en glycogène du coeur sont en parfaite coincidence avec les augmentations du taux plasmatique total des catécholamines. D'autre part, le glycogène utérin semble échapper à l'action glycogénolysante des catécholamines de 20j 1/2 pc à la parturition.

Si la surrénalectomie de la femelle cyclique ou gestante entraine la diminution attendue de la glycémie sanguine en réponse à la disparition (31b) de deux types d'hormones hyperglycémiantes (adrénaline et glucocorticoides : Sutherland et Cori 1951, Greenman et Zarrow 1961) , par contre, il est plus difficile d'expliquer les variations de la charge en glycogène des trois organes étudiés, en réponse à cette même opération. En effet, l'action stimulatrice des glucocorticoides sur la glycogénogénèse hépatique est connue depuis longtemps (Cf Clark 1953, Ringler et Col. 1961), la suppression des glucocortocoides par la surrénalectomie devrait donc entrainer une diminution du stock de glycogène hépatique. Les catécholamines au contraire ont une action stimulatrice sur la glycogénolyse hépatique (Sutherland et Rall 1960), la suppression de la plus active des catécholamines (l'adrénaline) par la surrénalectomie devrait donc induire une augmentation de la charge en glycogène du foie. En fait, chez la femelle cyclique comme chez la femelle gestante, la surrénalectomie est suivie d'une augmentation non significative de la charge en glycogène du foie : il semble ainsi que les effets opposés des deux types d'hormones se compensent.

La situation est beaucoup plus complexe lorsqu'on considère le glycogène cardiaque ou utérin, car la surrénalectomie a des effets différents selon que la femelle est gestante ou non. La noradrénaline est aussi active que l'adrénaline sur la glycogénolyse au niveau du muscle cardiaque (Sutherland et Cori 1951). Ceci peut peut-être expliquer la diminution importante de la charge en glycogène du coeur après la surrénalectomie chez la femelle normale, le taux plasmatique de la noradrénaline étant plus que doublé après cette opération. Par contre, bien que le taux de la noradrénaline plasmatique soit presque doublé par la surrénalectomie chez la femelle gestante, le glyco-

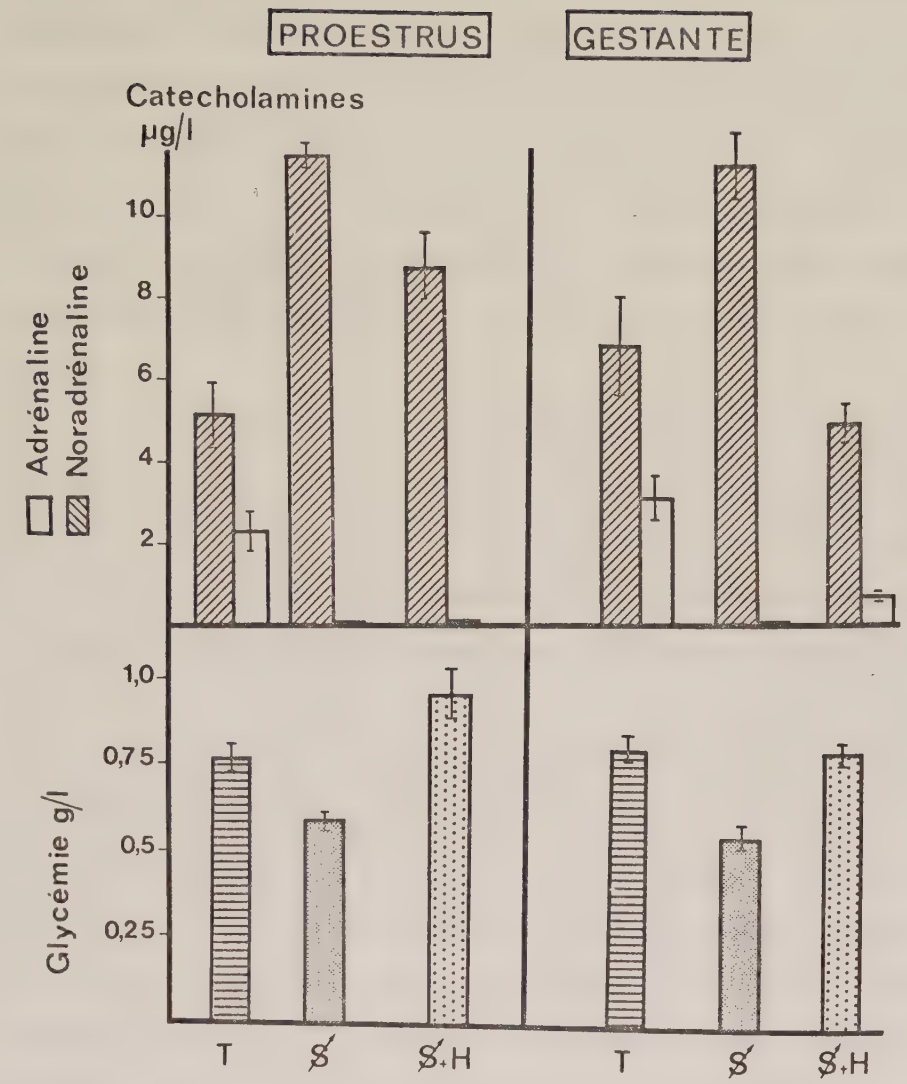


Fig. (31b)

Comparaison entre les variations concomitantes des taux plasmatiques des catécholamines et de la glycémie sanguine après surrénalectomie de la femelle gestante ou cyclique, compensée ou non compensée par l'hydrocortisone.

gène cardiaque n'est pas affecté. La différence de comportement entre la femelle cyclique et la femelle gestante est encore plus marquée quand on considère le glycogène utérin. L'augmentation du taux plasmatique de la noradrénaline chez la femelle en prœtrus,après surrénalectomie,peut expliquer la diminution de la charge en glycogène de l'utérus; bien que chez la femelle gestante surrénalectomisée, le taux plasmatique de la noradrénaline soit aussi augmenté, on constate une augmentation du taux de glycogène utérin qui ne peut être expliquée par la variation concomitante du taux de la noradrénaline.

Chez la femelle gestante, la réponse de la charge en glycogène des trois organes étudiés est homogène et correspond bien à l'action stimulante bien connue des glucocorticoides sur la glycogénogénèse. Il n'en est pas de même chez la femelle cyclique puisque dans deux des organes sur trois, la réponse n'est pas significative ou même est inversée (foie).

On sait que les œstrogènes augmentent le taux de glycogène de l'utérus (Waalas 1952, Bo et Atkinson 1952), nous avons vu d'autre part qu'en fin de gestation chez la Ratte se produisent simultanément, une augmentation du taux plasmatique des catécholamines, une augmentation du taux plasmatique de la corticostérone (Jego et Col. 1971, Kamoun 1970) et une augmentation du taux plasmatique des œstrogènes (Shaikh, 1971), hormones agissant toutes et de façon diverse sur le métabolisme du glycogène. Il est donc évidemment difficile de définir la part exacte que chacune peut prendre dans les variations de la charge en glycogène du foie, du coeur et de l'utérus en fin de gestation. Les catécholamines ne sont sans doute pas les seules hormones responsables des variations constatées.

Enfin, il est possible qu'au moment de la parturition, l'action des catécholamines sur le catabolisme du glycogène revêt une importance particulière : le muscle fatigué perd en effet son abilité à maintenir la phosphorylase (enzyme dégradative du glycogène) sous sa forme active (Danforth et Helmreich 1964, Piras et Staneloni 1969) mais il récupère ce pouvoir en grande partie en présence d'adrénaline (Danforth et Hemreich 1964). La combinaison des multiples actions de l'adrénaline, sur l'augmentation de la

transmission neuromusculaire, sur l'augmentation de la force de la contraction et sur l'augmentation de la mobilisation du glycogène endogène contribue au maintien de la fonction musculaire au cours d'un exercice sévère (Himms-Hagen 1972) et, à ce titre, l'augmentation du taux des catécholamines plasmatiques en fin de gestation peut être particulièrement intéressante pour la femelle.

QUATRIEME PARTIE

Accumulation physiologique et dégradation de l'adrénaline - ^{3}H exogène chez le Rat mâle et chez la femelle témoin ou gestante.

I°) MISE AU POINT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Il y a plus quarante ans, Burn (1932) a suggéré pour la première fois que les tissu périphériques peuvent capter et stocker les catécholamines exogènes.

Chez le Lapin, la noradrénaline exogène disparait presque complètement du plasma au premier passage,quand elle est perfusée à travers le foie , de même elle n'est pas retrouvée dans cet organe même si 2 mg au total ont été perfusés (Celander, 1954). L'augmentation du taux de catécholamines du coeur de Chat et de Chien après administration, in vivo, de fortes doses d'adrénaline et de noradrénaline est pour la première foie mise en évidence par Raab et Humphreys (1947) et Raab et Gigee (1953 et 1955). Nickerson et Col. (1950) mettent le même phénomène en évidence dans le coeur de Rat après administration de fortes doses d'adrénaline.

En 1956, après injection de doses voisines du taux de sécrétion maximal connu pour la noradrénaline surrénalienne, Euler ne réussit pas à mettre en évidence, chez le Chat, des changements du contenu en noradrénaline de plusieurs organes : Il attribue les résultats obtenus par les auteurs précédents aux effets toxiques des doses énormes utilisées (10 mg/kg).

Enfin, Shayer (1951), Udenfriend et Wyngaarden (1956) et De Schaepdryver et Kirshner (1961) montrent qu'après injection intraveineuse d'adrénaline-^{14}C chez le Chat,la radioactivité est accumulée dans plusieurs tissus, en particulier dans la médullo-surrénale.

Quand on a pu disposer de molécules de catécholamines marquées de grande activité spécifique il a été possible de faire des études analogues en injectant des doses d'adrénaline et de noradrénaline suffisamment faibles pour être comparées aux doses rencontrées dans les conditions physiologiques normales.

Le rôle important de la captation par les tissus, dans la destinée des catécholamines circulantes, a pour la première fois été mis en évidence par Axelrod et Col. (1959 a) chez la souris. Après injection intraveineuse d'une dose relativement petite (0,1 mg/kg) d'adrénaline-^{3}H, l'hormone dis-

parait ensuite lentement, des quantités non négligeables d'adrénaline-^{3}H inchangée pouvant être détectées chez des animaux sacrifiés plusieurs heures après l'injection. Une expérience analogue faite chez le Chat (Axelrod et Col. 1959 b) montre également qu'une quantité importante d'adrénaline-^{3}H est immédiatement dégradée mais qu'en même temps l'adrénaline-^{3}H est aussi rapidement et sélectivement captée par les surrénales, le coeur, l'hypophyse et la rate. Dans une expérience ultérieure, chez le Chat et la Souris, Whitby et Col. (1961), trouvent que le coeur, la rate et la surrénale recaptent aussi sélectivement la noradrénaline-^{3}H et que les processus de liaison sont plus importants dans la répartition de la noradrénaline circulante qu'ils ne le sont dans celle de l'adrénaline. Chez la Souris en effet, la noradrénaline ^{3}-H est inactivée à 60 % par la captation des tissus. Chez le Rat, Parvez et Parvez (1974 d) montrent que la captation d'adrénaline-^{3}H par le coeur est diminuée après hypophysectomie et surrénalectomie et retourne à la normale après traitement par l'ACTH et l'hydrocortisone.

Aussi , un intérêt considérable a été accordé au pouvoir de captation des catécholamines par les tissus, en tant que procédé d'inactivation non métabolique de ces substances. De nombreux travaux ont confirmé l'aptitude de divers tissus périphériques, à capter et accumuler les catécholamines exogènes, in vivo, et dans des organes isolés, in vitro.

La captation et la liaison des catécholamines par les tissus protège ces hormones des actions enzymatiques. La plus grande capacité de liaison des tissus pour la noradrénaline se manifeste par le fait qu'on y retrouve plus de noradrénaline-^{3}H que d'adrénaline-^{3}H. Cette capacité de liaison est modifiée par différents facteurs, en particulier par les agents pharmacologiques, selon des mécanismes variables (Kopin et Gordon, 1962 et 1963).

L'étude que nous avons menée sur l'évolution des taux de catécholamines pendant la gestation a fait appel à 2 types de mesures :

- des mesures ponctuelles (surrénales et plasma) ou
- des mesures correspondant à un bilan pour 24 heures (urine)

Il en est de même dans l'étude de l'évolution des activités MAO et COMT au cours de la gestation pendant laquelle on estime ces activités enzymatiques

à un moment donné. Dans tous les cas il s'agit d'une étude statique puisqu'on se limite à la constatation d'un état à un moment précis.

Nous avons voulu compléter ce travail par une étude cinétique, c'est pourquoi nous avons décidé d'étudier les variations du métabolisme de l'adrénaline-^{3}H exogène au cours de la gestation chez la ratte ce qui à notre connaissance, n'a jamais été fait chez la femelle.

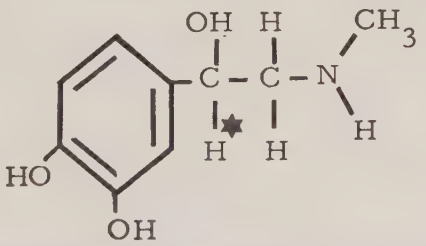
Afin d'avoir un élément de référence nous avons fait la même étude chez le male adulte témoin.

La figure 32 représente les voies désormais classiques du métabolisme des catécholamines, d'après Axelrod (1965), que nous avons completées par les pourcentages de récupération des produits marqués dans l'urine, 48 h après l'injection intraveineuse d'adrénaline tritiée chez le Rat (Labrosse et Col. 1961, Kopin et Col. 1961) et par les taux de récupération [ ] des composés marqués dans l'urine, 13 h après injection intraveineuse de noradrénaline tritiée chez le Rat (Kopin et Gordon, 1963).

II°) METHODES

1°) PREPARATION ET INJECTION DE L'ADRENALINE-^{3}H ISOLEMENT DES TISSUS

a) La D L adrénaline-^{3}H (Ras 4 Ci/mM) a été fournie par le CEA



dans les ampoules contenant chacune 1 mCi d'adrénaline-^{3}H en solution dans de l'acide acétique à 0, 2N. Le contenu de chaque ampoule est dilué jusqu'à 3, 3 ml avec de l'eau distillée, le pH final étant de 3. La dilution finale est préparée avec du sérum physiologique juste au moment de l'injection.

b) Injection et prélèvement des tissus : Sous légère anesthésie à l'éther on dégage la veine saphène et on injecte lentement (1 mn) 60 µ Ci d'adrénaline-^{3}H dans 2 ml de sérum physiologique. Les rattes sont sacrifiées

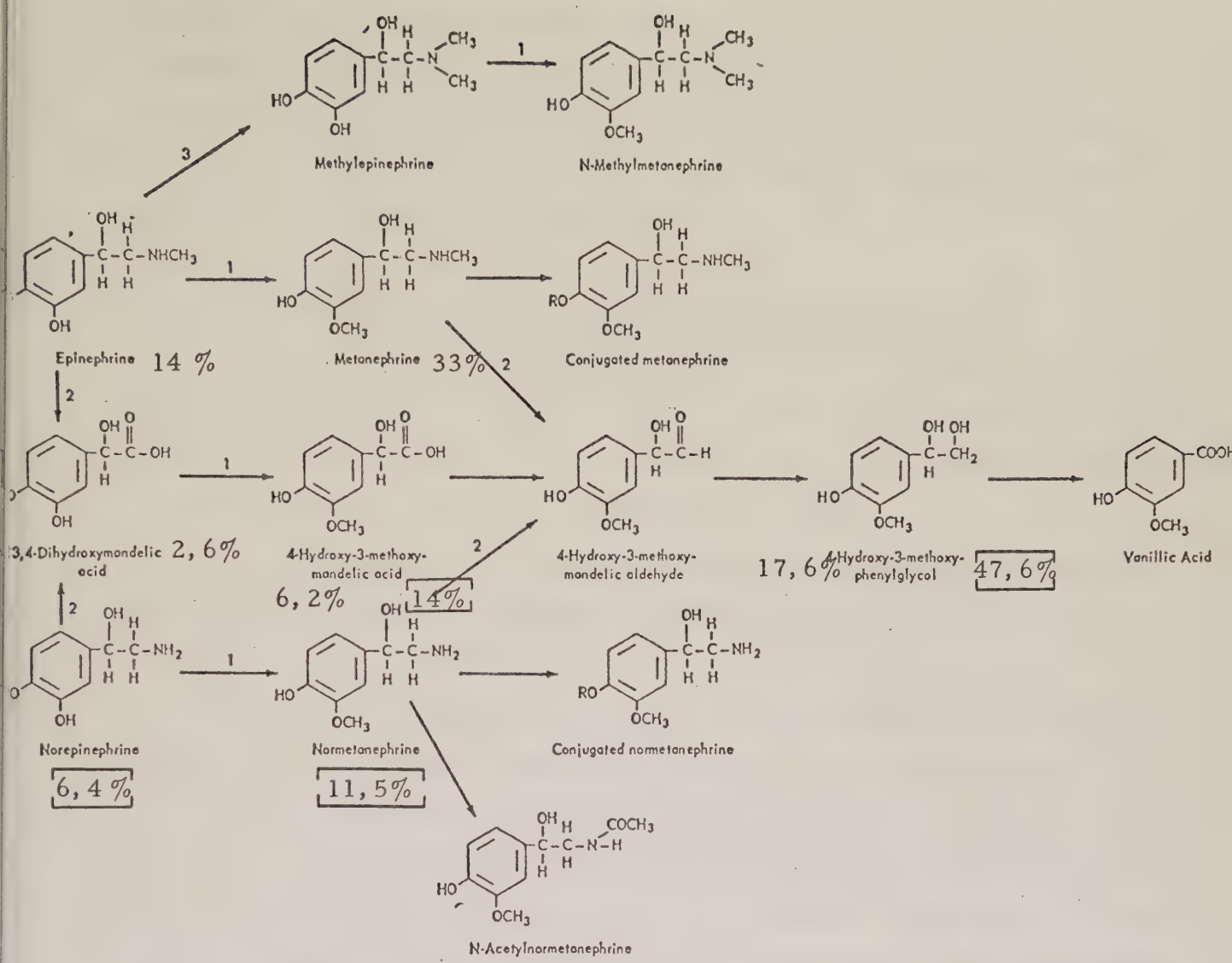


Fig. (32)

Catabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline.

1- COMT catéchol-O-méthyltransférase

2- MAO monoamine oxydase

3- PNMT phénylethanolamine-N-methyltransférase

20 minutes après la fin de l'injection par rupture des vertèbres cervicales et les tissus sont immédiatement prélevés et pesés, puis mis dans des tubes contenant 8 ml d'un mélange d'acide trichloracétique (à 4 %) et d'EDTA (à 1 %) à 0°C. Ils sont alors homogénéisés puis centrifugés 10 minutes à 7000 x g. Le surnageant est ensuite prélevé et servira pour les dosages de l'adrénaline-^{3}H et des métabolites acides-^{3}H.

2°) DETERMINATION DES PRODUITS RADIOACTIFS

La rétention et le catabolisme de l'adrénaline-^{3}H perfusée à raison d'une seule dose de 60 µ Ci, sont étudiés par les mesures des quantités d'adrénaline-^{3}H restant ou de métadrénaline-^{3}H et d'acides métaboliques ^{3}H apparus entre l'injection et le sacrifice (20 mn).

a) adrénaline-^{3}H : L'adrénaline est extraite sur alumine activée selon le procédé dit "par agitation" (Euler et Orwen, 1955, Euler et Lishajko, 1961) décrit précédemment et adapté pour les besoins.

3 ml de surnageant sont placés dans un bécher de 5 ml contenant 0,5 g d'alumine activée. L'échantillon est dilué avec de l'acétate de sodium 0,2 M (pH 8,4) et ajusté à pH 8,4 d'abord avec NaOH 1 N puis avec NaOH 0,1 N à l'aide d'un pH mètre à électrode de verre. La suspension est alors agitée pendant 3 mn de façon à permettre une meilleure adsorption de l'adrénaline sur alumine, puis centrifugée à 5000 x g pendant 3 mn. Le surnageant est éliminé et l'alumine lavée avec 5 ml d'eau bidistillée. Après centrifugation à 5000 x g pendant 3 mn, le surnageant est éliminé et l'adrénaline éluée par 2 ml d'acide acétique 0,25 N. L'éluat est alors centrifugé à 8000 x g pendant 5 mn pour éliminer les particules fines d'alumine en suspension. 0,5 ml d'éluat centrifugé est alors transferé dans une fiole de comptage contenant une solution de scintillation Bray-Dioxan Composée comme suit:

Dioxan	1 l
Naphtalène	60 g
PPO	4 g
POPOP	0,2 g
Ethylène Glycol	20 ml
Methanol absolu	100 ml

b) métadrénaline-^{3}H : Nous avons utilisé les méthodes d'Axelrod et Col. (1959 a) et Axelrod et Tomchick (1960).

1 ml de surnageant trichloracétique est acidifié par 0, 1 ml d'HCl concentré. Le pH de l'échantillon est ensuite ajusté entre 10 et 10, 5 par NaOH 5 N et 1 ml de tampon borate pH 10. La métadrénaline est extraite dans 3, 5 ml d'un mélange toluène alcool isoamylique (en proportion 3/2) par agitation mécanique pendant 30 mn. Après centrifugation à 4000 x g pendant 5 mn, on prélève 3 ml de la phase organique supérieure que l'on transfère dans une fiole de scintillation contenant 10 ml de liquide de Bray composé comme précédemment à l'exception du dioxan qui est remplacé par du toluène.

c) acides métaboliques-^{3}H : On extrait en même temps l'AVM et l'acide 3, 4-dihydroxymandélique selon les méthodes combinées d'Axelrod et Col. (1959 a) et Kopin et Col. (1961).

1 ml de surnageant trichloracétique est acidifié par 0, 1 ml d'HCl 1 N, on ajoute ensuite 3, 5 ml d'alcool isamylique saturé en eau. La phase aqueuse est enlevée par aspiration et l'extrait est lavé avec 0, 5 ml d'HCl 0, 1 N. 3 ml de la phase isoamylique sont transferés alors dans une fiole à scintillation contenant 10 ml de liquide de Bray-toluène comme précédemment.

3°) EXPRESSION DES RESULTATS

La radioactivité des extraits a été comptée deux fois dix minutes sur un compteur à scintillation Nuclear Chicago Mark II. Les valeurs rapportées sont des valeurs corrigées tenant compte des taux de récupération des méthodes d'extraction utilisées.

III°) RESULTATS

Nous avons recherché l'adrénaline-^{3}H et ses dérivés dans sept organes (foie, coeur, rein, surrénale, rate, ovaire et utérus) et trois parties du cerveau (hypophyse, hypothalamus et reste du cerveau). Les résultats sont rapportés dans les figures 33 à 39 pour les organes et dans trois tableaux (8 à 10) pour les trois parties du cerveau.

1°) ETUDE DU METABOLISME DE L'ADRENALINE-^{3}H DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Nous n'avons pas donné les valeurs des SEM dans les tableaux car les différences entre les valeurs extrêmes d'une même série de dosage sont inférieures à 10 %. Par conséquent si deux moyennes sont différentes de plus de 10 % elles peuvent être considérées comme significativement différentes.

a) hypothalamus (Tableau 8) : Le taux de captation de l'adrénaline ^{3}H- par l'hypothalamus est le même chez le mâle, la femelle adulte et chez la femelle gestante de 18j p. c. A 21j p. c. le taux de captation est de 18 % significativement inférieur à celui des femelles témoins ou gestantes de 18j p. c. Par contre dès la fin de la parturition (0h post-partum) le taux de captation est redevenu normal.

Le taux de formation de la métadrénaline-^{3}H n'est pas significativement différent chez les animaux témoins des deux sexes par contre il est significativement augmenté par rapport au mâle (+33 %) et par rapport aux femelles témoins (+17 %) chez les femelles de 18j p. c. A 21j p. c. quelques heures avant la parturition, le taux de formation de la métadrénaline est très diminué par rapport à 18j p. c. (-28 %) et un peu moins par rapport aux femelles témoins (-14 %).Dès la fin de la parturition, comme le taux de captation de l'adrénaline-^{3}H, il n'est plus significativement différent de celui des femelles témoins, mais comme dans ce dernier cas,il est différent du taux des femelles de 18j p. c. (-18 %).

Les variations du taux de formation des métabolites acides-^{3}H suivent celles de la métadrénaline. On trouve plus de métabolites acides chez la femelle de 18j p. c. que chez la femelle témoin (+ 14 %) qui elle même en forme plus que le mâle témoin (+ 11 %). Quelques heures avant la parturition, le taux de formation des métabolites acides,comme celui de la métadrénaline,devient très inférieur à la valeur de la femelle témoin (-16 %) et à celle des femelles de 18j p. c. (-27 %). Dès la fin de la parturition ce taux remonte, sans pour cela atteindre celui des femelles témoins dont il est encore significativement différent (-14 %).

Tableau (8). Captation et dégradation de l'adrénaline-^{3}H exogène, exprimées en CPM/mg de tissu, par l'hypothalamus chez le Rat mâle ou femelle, témoin et gestante.

Catégorie de l'animal	Adrénaline-^{3}H	Métadrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H
Mâle Témoin	2033 (7)	4130 (7)	3379 (7)
Femelle Témoin	2012 (6)	4463 (6)	3765 (6)
Femelle 18jpc	2077 (6)	5345 (6)	4362 (6)
Femelle 21jpc	1645 (6)	3880 (6)	3197 (6)
Femelle 0hPP	2046 (6)	4493 (6)	3240 (6)

B) cerveau moins (hypophyse + hypothalamus) :"Reste du Cerveau"

Nous observons des phénomènes analogues à ceux décrits pour l'hypothalamus mais ne se situant pas au même moment (Tableau 9). Pour les trois types de substances étudiés, nous constatons une baisse progressive du taux tissulaire jusqu'à 21j suivie d'une brusque montée a 0h post-partum.

Le taux de captation de l'adrénaline-^{3}H est le même chez les mâles et les femelles témoins et chez les femelles gestantes de 18j p. c., comme dans l'hypothalamus. A 21j p. c. nous observons une baisse significative du taux de captation respectivement de 19 %, 17 % et 12 % par rapport aux trois précédentes catégories d'animaux. Dès la fin de la parturition il n'y a plus aucune différence significative avec les animaux témoins des deux sexes ni avec les femelles de 18j p. c. Nous avons pour l'adrénaline-^{3}H dans le "reste du cerveau" exactement la même séquence que dans l'hypothalamus.

Par contre les taux de formation de la métadrénaline-^{3}H et des métabolites acides-^{3}H évoluent de façon légèrement différente. Ces taux sont les même chez les mâles et les femelles témoins. Chez les femelles de 18j p. c. ils sont très diminués, -19% et -24 % respectivement pour la métadrénaline et les métabolites acides. A 21j p. c. ces taux ne sont pas différents de ceux observés à 18j p. c. Par contre dès la fin de la parturition nous observons un retour vers les valeurs normales, total en ce qui concerne les métabolites acides, partiel pour la métadrénaline dont la formation reste de 22 % inferieure à celle des rattes témoins.

C) hypophyse (Tableau 10) : L'hypophyse se comporte d'une façon totalement différente vis à vis du métabolisme de l'adrénaline-^{3}H exogène.

Contrairement à ce que nous venons de voir pour l'hypothalamus et le reste du cerveau, la captation d'adrénaline-^{3}H et la formation de ses produits de dégradation est très significativement différentes chez le mâle et la femelle témoins.

L'hypophyse femelle capte 61 % de moins d'adrénaline et elle forme respectivement 33 % et 37 % moins de métadrénaline et de métabolites acides que celle des mâles.

Tableau (9). Captation et dégradation de l'adrénaline-^{3}H exogène, exprimées en CPM/g de cerveau chez le Rat mâle ou femelle, témoin et gestante.

Catégorie de l'animal	Adrénaline-^{3}H	Métadrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H
Mâle Témoin	1320 (7)	7150 (7)	6930 (7)
Femelle Témoin	1290 (6)	6460 (6)	6860 (6)
Femelle 18jpc	1220 (6)	5290 (6)	5240 (6)
Femelle 21jpc	1080 (6)	4940 (6)	5510 (6)
Femelle 0hPP	1220 (6)	5730 (6)	6600 (6)

Tableau (10) Captation et dégradation de l'adrénaline-^{3}H exogène, exprimées en CPM/mg de tissu, par l'hypophyse chez le Rat mâle ou femelle, témoin et gestante.

Catégorie de l'animal	Adrénaline-^{3}H	Métadrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H
Mâle Témoin	15558 (7)	24512 (7)	21380 (7)
Femelle Témoin	6211 (6)	16488 (6)	13582 (6)
Femelle 18jpc	7330 (6)	16072 (6)	13975 (6)
Femelle 21jpc	8384 (6)	15670 (6)	11434 (6)
Femelle 0hPP	7078 (6)	16272 (6)	14137 (6)

Le taux de captation de l'adrénaline est augmenté chez les femelles de 18j p. c. (+18 %) par rapport aux témoins et de façon encore plus nette chez les femelles de 21jpc (+35 %). Dès la fin de la parturition nous observons un retour vers la normale, incomplet car la valeur obtenue est à la fois significativement supérieure à celle des témoins (+13 %) et significativement inférieure à celle des femelle de 21j p. c. (-16 %).

On peut considérer que la formation de métadrénaline est stable au cours de la gestation et n'est pas différente de celle observée chez la femelle témoin car aucune des valeurs rapportées n'est significativement différente des autres.

Il n'en est pas de même pour la formation des métabolites acides qui passe par un minimum quelques heures avant la parturition (-16 % par rapport aux témoins) et redevient non significativement différente de celle des témoins et des femelles de 18j p. c. dès la fin de la parturition.

De cette première série de résultats nous pouvons conclure que

1°) Il existe des variations du taux de captation et de dégradation de l'adrénaline-^{3}H au cours de la gestation chez la ratte et ces variations ne sont pas les mêmes dans les trois parties considérées. En effet nous constatons que dans l'hypothalamus et le reste du cerveau, les taux de captation et de dégradation passent par un minimum à l'approche de la parturition alors que l'hypophyse se singularise par un comportement totalement opposé.

2°) Quelque soit le sexe de l'animal et le stade de la gestation, les taux de métadrénaline-^{3}H et des métabolites acides-^{3}H formés sont supérieurs à celui de l'adrénaline-^{3}H captée dans les trois parties considérées.

3°) On peut considérer que l'hypophyse est sexualisée puisqu'elle se comporte d'une façon différente chez le mâle et la femelle que cette dernière soit gestante ou non.

2°) ETUDES DU METABOLISME DE L'ADRENALINE -^{3}H DANS DIVERS ORGANES (Tableaux 11, 12 et 13 et Fig. 33 à 39)

Nous avons arbitrairement séparé ces organes en deux groupes en tenant compte des niveaux respectifs de captation et de formation de métabolites-^{3}H.

A) Organes du premier groupe (foie, rate, surrénale et coeur)

Ce sont les organes dans lesquels la formation de métabolites acides-^{3}H est inférieure à celle de métadrénaline-^{3}H et où d'autre part le taux de catabolisme est inférieur à celui de la captation d'adrénaline-^{3}H.

a) Le foie (Fig. 33) : Il n'existe aucune différence entre le mâle et la femelle témoins que ce soit pour l'aptitude à capter l'adrénaline-^{3}H ou à la métaboliser.

Nous observons une variation de l'aptitude du foie de la femelle à métaboliser ou à capter l'adrénaline -^{3}H au cours de la gestation.

Le taux de captation de l'adrénaline -^{3}H significativement plus faible (-13%) chez la femelle de 18 jpc par rapport à la femelle témoin est minimum chez la femelle de 21 jpc (- 20%),il remonte ensuite de façon très significative dès la fin de la parturition et dépasse même de 12% la valeur des témoins.

Le taux de conversion de l'adrénaline -^{3}H en métabolites acides -^{3}H suit la même évolution mais le minimum est atteint à 18 j pc avec une valeur inférieure de 39% à la valeur témoin. Dès la fin de la parturition, ce taux de conversion n'est significativement plus différent de celui des témoins.

Le taux de conversion de l'adrénaline -^{3}H en métadrénaline -^{3}H passe également par un minimum à 18 jpc (-25% par rapport aux témoins) mais ne remonte pas à la valeur normale au moment de la parturition (-19%).

b) La Rate (Fig. 34) : ni le sexe, ni l'état de gravidité n'affectant de façon significative le taux de conversion de l'adrénaline -^{3}H en métadrénaline -^{3}H, on peut considérer que ce taux est stable.

Il n'en est pas de même pour le taux de formation des métabolites acides -^{3}H et le taux de captation de l'adrénaline -^{3}H qui suivent la même

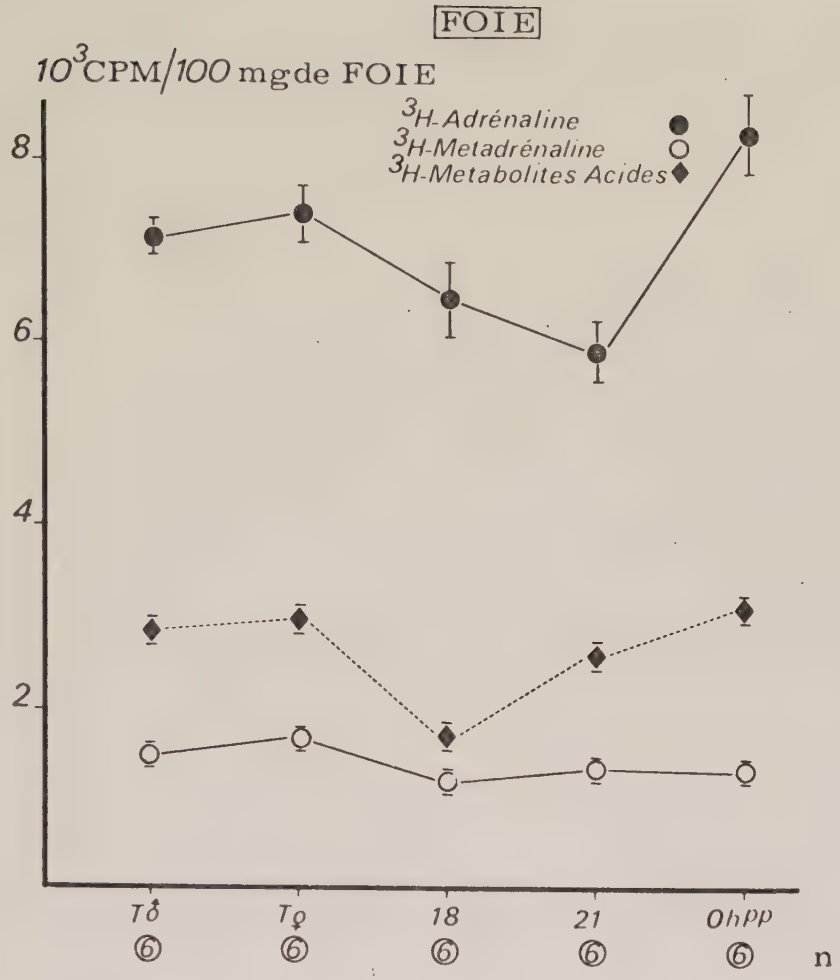


Fig. (33)

Etude comparée des taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^{3}H exogène chez le Rat mâle(♂) ou femelle (♀) témoins et chez la ratte gestante. 18-21 = Jours post coïtum, 0 hpp = 0h post-partum, n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

			Adrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H
♀	et	18	$P < 0,005$	$P < 0,001$
18	et	0hPP	$P < 0,001$	$P < 0,001$

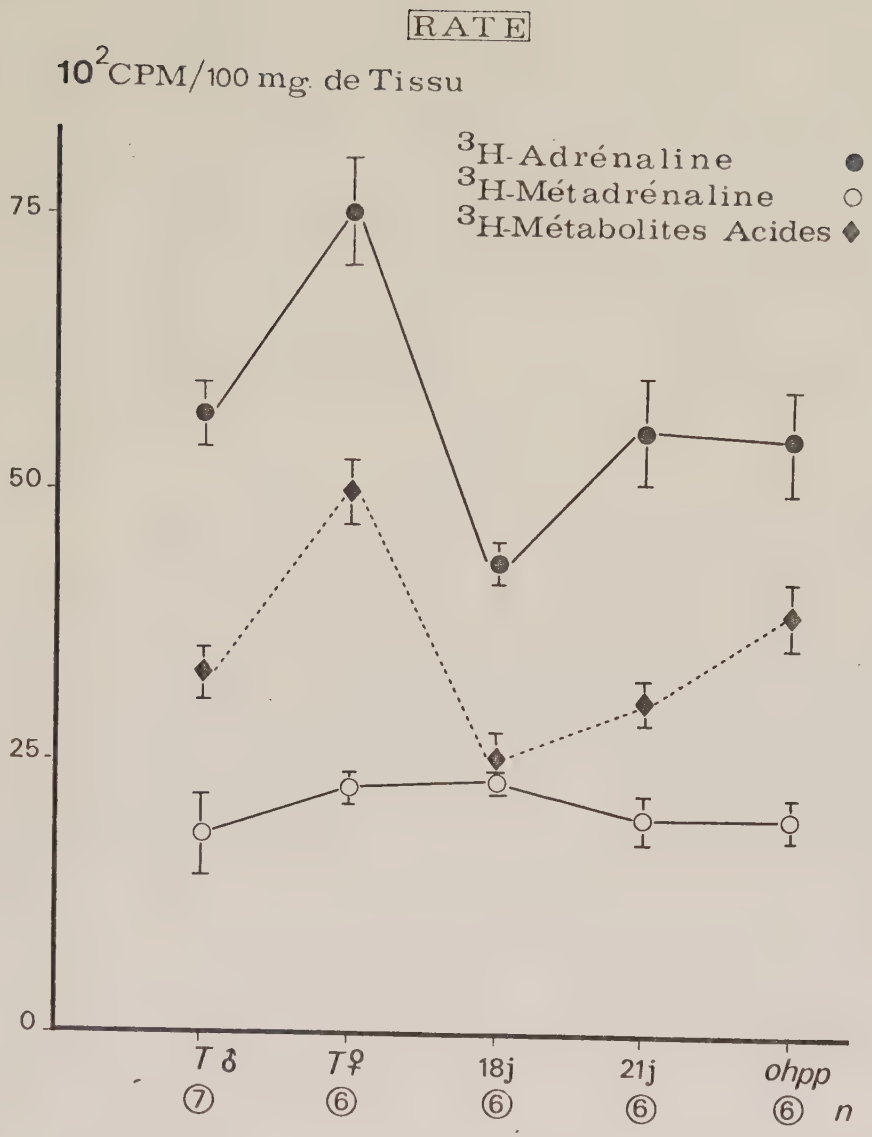


Fig. (34)

Etude comparée des taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^{3}H exogène chez le Rat mâle (♂) ou femelle (♀) témoins et chez la Ratte gestante. 18-21 = jours post coïtum, 0hPP = 0h post-partum, n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique			Adrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H
♂	et	♀	$P < 0,01$	$P < 0,01$
♀	et	18	$P < 0,001$	$P < 0,001$
18	et	0hPP	$P < 0,02$	$P < 0,02$

évolution :

- l'adrénaline est à la fois significativement plus captée (+31%) et plus métabolisée (+33%) chez la femelle que chez le mâle.

- Au cours de la gestation, on assiste à une baisse significative de ces deux taux qui passent par un minimum à 18 jours, respectivement avec des chutes de 52% et 49%. A partir de 18 jpc, ces taux amorcent un retour vers la normale, mais celui-ci est incomplet au moment de la parturition, car on observe encore des différences significatives, respectivement -28% et -14% avec les femelles témoins.

c) La surrénale (Fig 35)

Nous observons dans cet organe également, une différence significative entre le mâle et la femelle, cette dernière présentant des taux inférieurs à ceux du mâle pour les trois paramètres étudiés (-42 % pour la captation, -35 % pour les métabolites acides et -31 % pour la métadrénaline).

Au cours de la gestation, nous constatons une chute significative (-44%) du taux de formation des métabolites acides -^{3}H au moment de la parturition. A 18 jpc, nous observons simultanément une baisse (-23%) significativement du taux de captation de l'adrénaline et une augmentation significative (+19%) par rapport aux femelles témoins, de sa transformation en métadrénaline. A partir de 21 jours et jusqu'à la parturition, ces deux processus sont diminués respectivement de 33 et de 18%.

d) Le coeur (Fig 36)

Dans le coeur nous observons une différence suivant le sexe de l'animal adulte mais uniquement dans le cas de la formation des métabolites acides -^{3}H : la femelle en forme 47% de plus que le mâle.

Au cours de la gestation, nous observons par rapport aux témoins femelles, des variations non significatives de la quantité de métadrénaline formée à 18 et 21 jpc, par contre,la baisse de 35% entre les Rattes témoins et les Rattes parturientes est significative. Au contraire, le taux de formation des métabolites acides, diminué significativement à 18 jpc (-38%) par rapport aux femelles témoins, remonte progressivement jusqu'à la parturition date à laquelle il n'est plus différent de la valeur des témoins femelles.

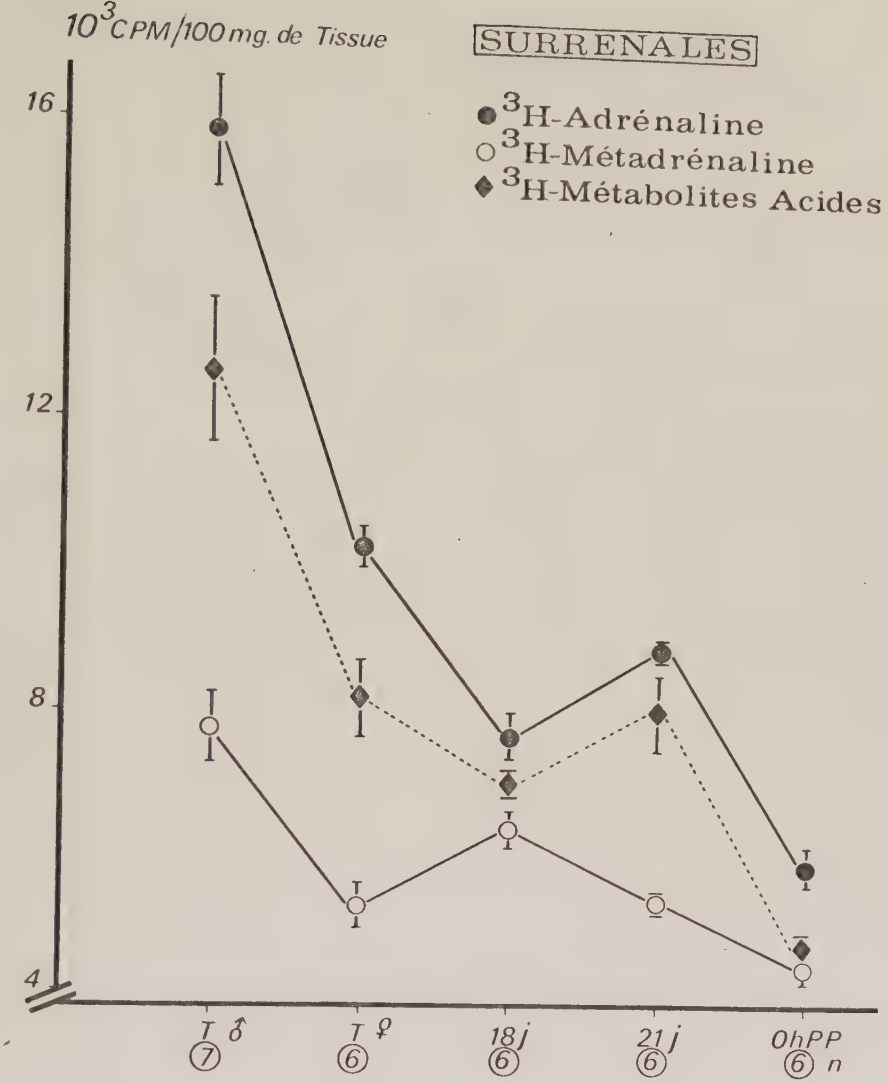


Fig. (35)

Etude comparée du taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^{3}H exogène chez le Rat mâle (♂) ou femelle (♀) témoin et chez la Ratte gestante. 18-21 = Jour post coïtum, 0hPP = 0h post-partum, n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

			Adrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H	Metadrén-^{3}H
♂	et	♀	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
♀	et	18	$P < 0,001$	$P < 0,02$	$P < 0,01$
18	et	0hPP	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,02$

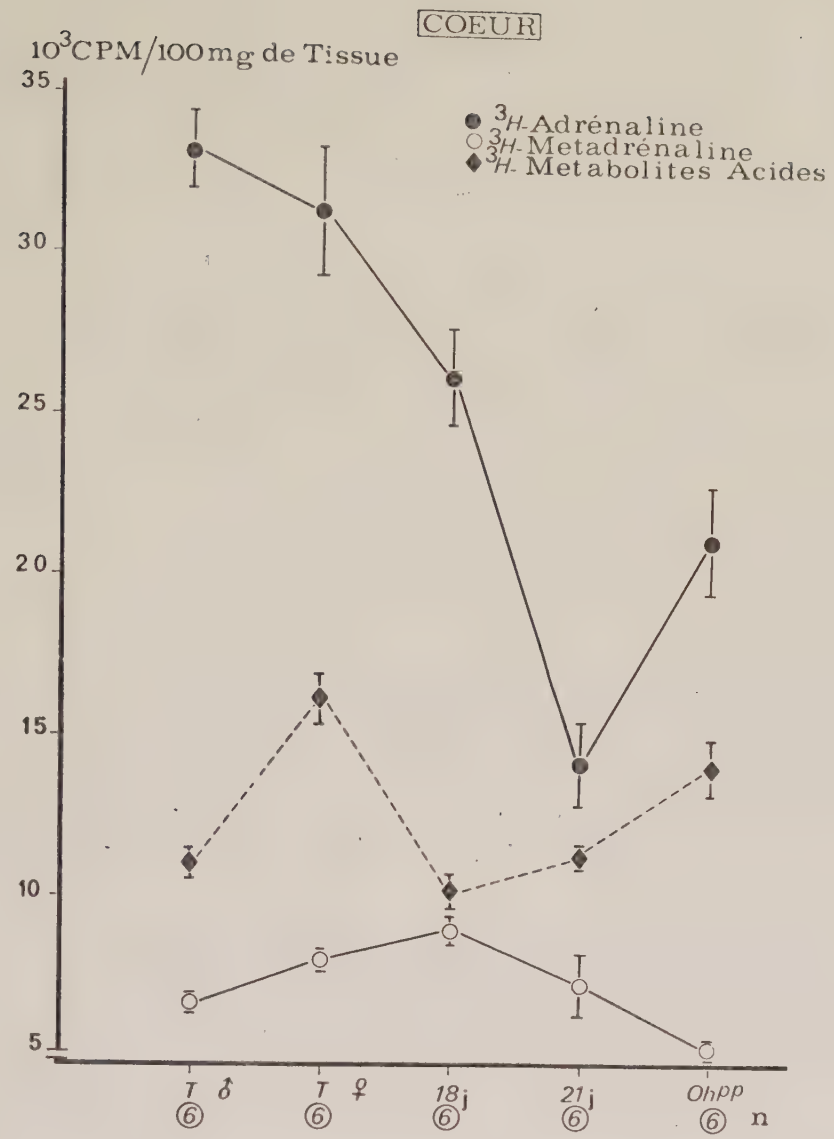


Fig. (36)

Etude comparée du taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^{3}H exogène chez le Rat mâle (♂) ou femelle (♀) témoin et chez la Ratte gestante. 18-21 = Jours post coitum, 0hPP = 0h post-partum, n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

	Adrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H	Metadrénaline-^{3}H
♂ et ♀	N.S.	$P < 0,001$	N.S.
♀ et 18	$P < 0,01$	$P < 0,001$	N.S.
18 et 21	$P < 0,001$	N.S.	N.S.
18 et 0hPP	$P < 0,02$	$P < 0,02$	$P < 0,01$

Le taux de captation de l'adrénaline -^{3}H diminue au cours de la gestation, il passe par un minimum très significatif par rapport aux témoins femelles (-55%) à 21 jpc quelques heures avant la parturition. Dès que celle-ci est terminée, il est déjà significativement plus élevé que la valeur à 21 jours (+52%).

De cette deuxième série de résultats, nous pouvons conclure que

1°) 20 mn après l'injection d'adrénaline -^{3}H, une grande quantité de cette substance est encore gardée dans ces quatre tissus et comparativement moins métabolisée que stockée.

2°) Le foie mis à part, on constate, comme pour l'hypophyse, une sexualisation de ces organes.

3°) Au cours de la gestation, les résultats varient selon les organes et le paramètre étudié mais,mise à part la métadrénaline, on constate toujours une diminution de la radioactivité récupérée chez la femelle gestante de 18 jpc par rapport à la femelle témoin.

B) Organes du deuxième groupe (Rein, Utérus et Ovaire)

Ce sont les organes dans lesquels le taux de captation de l'adrénaline -^{3}H est presque toujours inférieur au taux de son catabolisme (formation de métadrénaline -^{3}H + formation de métabolites acides -^{3}H).

a) Le Rein (Fig 37)

Nous observons une différence significative entre le mâle et la femelle témoins que ce soit pour la captation de l'adrénaline -^{3}H ou pour son taux de catabolisme. D'autre part, il existe des variations amples et significatives des trois paramètres étudiés au cours de la gestation.

A 18 jpc, le taux de captation de l'adrénaline -^{3}H a diminué de 45% par rapport à la femelle témoin. Il remonte ensuite à 21 jpc (+60%) et 0 hpp, tout en restant significativement inférieur à la valeur des femelles témoins. Le taux de formation de la métadrénaline suit la même évolution, les variations étant moins significatives sauf en ce qui concerne la chute finale à 0 hpp. Le taux de formation des métabolites acides -^{3}H suit l'évolution de celui de la métadrénaline mais avec des variations d'amplitude

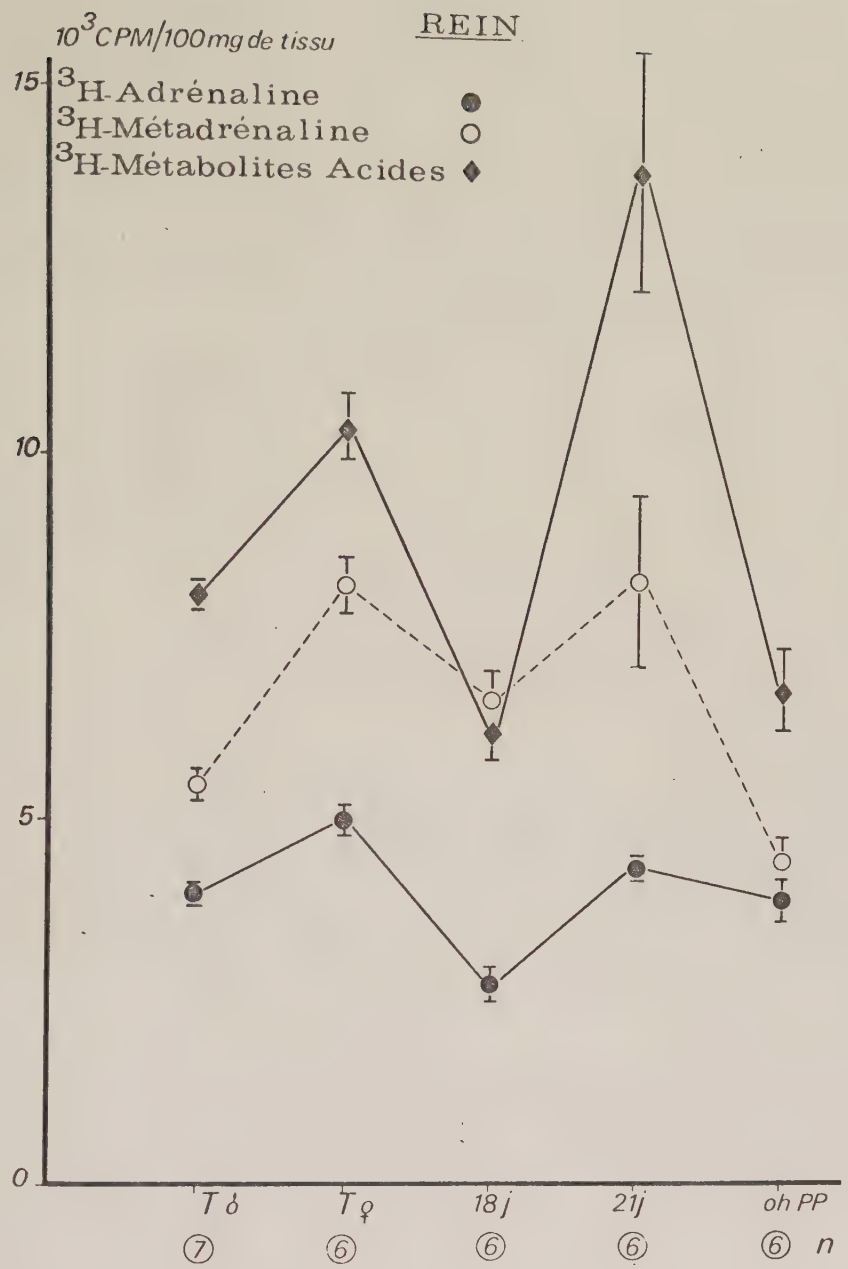


Fig. (37)

Etude comparée du taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^{3}H exogène chez le Rat mâle (♂) ou femelle (♀) témoin et chez la Ratte gestante. 18-21 = Jours post-coitum, 0hPP = 0h post-partum, n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

			Adrénaline-^{3}H	Metabolites Acides-^{3}H	Metadrénaline-^{3}H
♂	et	♀	$P < 0,001$	$P < 0,001$	N.S.
♀	et	18	$P < 0,02$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
18	et	21	N.S.	$P < 0,001$	$P < 0,01$
21	et	0hPP	$P < 0,01$	$P < 0,001$	N.S.

beaucoup plus grande et très significative. Le minimum est atteint à 18 jpc et 0 hpp avec une baisse de 41% par rapport aux femelles témoins. Le maximum est situé à 21 jpc avec une augmentation de 35% par rapport aux témoins et de 126% par rapport aux femelles de 18 jpc. Dès la parturition le taux de formation des métabolites acides est de 57% inférieur à celui des Rattes de 21 jpc et de 36% inférieur à celui des femelles témoins.

b) L'utérus (Fig. 38)

Chez la femelle témoin, le taux de captation de l'adrénaline - ^{3}H est de 50 % inférieur à son taux de catabolisme. Au cours de la gestation, on assiste à une baisse progressive de l'aptitude de l'utérus à capter ou à métaboliser l'adrénaline. Cette baisse est maximum juste après la parturition avec des taux de captation et de dégradation de 50 % inférieurs à ceux des Rattes témoins.

c) L'ovaire (Fig. 39)

Chez la femelle témoin, l'ovaire capte l'adrénaline - ^{3}H légèrement plus qu'il ne la dégrade. La situation est inversée pendant la gestation bien que la captation, comme la dégradation de l'adrénaline - ^{3}H, soit profondément déprimée chez la Ratte gestante.

A 18 jpc, l'ovaire capte moins l'adrénaline (-62%) qu'il ne le fait chez la femelle témoin. Sa capacité de fixation augmente ensuite légèrement à 21 jpc (+32%) puis baisse à nouveau mais de façon non significative à 0 hpp. La formation de métadrénaline - ^{3}H a diminué de 34% à 18 jpc par rapport à la valeur témoin. La légère hausse observée par la suite à 21 jpc et 0 hpp n'est pas significative. La formation de métabolites acides - ^{3}H est réduite à 59% de la valeur témoin chez les femelles de 18 jpc et de 0 hpp. On constate une légère augmentation (+18%) par rapport à ces valeurs chez les femelles de 21 jpc.

De cette dernière série de résultats, nous pouvons conclure que :

1°) 20 mn après l'injection d'adrénaline - ^{3}H, la majeure partie de cette substance est dégradée dans le rein, l'utérus et l'ovaire qui, d'autre part, en captent beaucoup moins que tous les autres organes étudiés.

2°) Le métabolisme de l'adrénaline - ^{3}H dans le tractus génital est profondément diminué dans l'état de gestation, mais par contre il ne subit

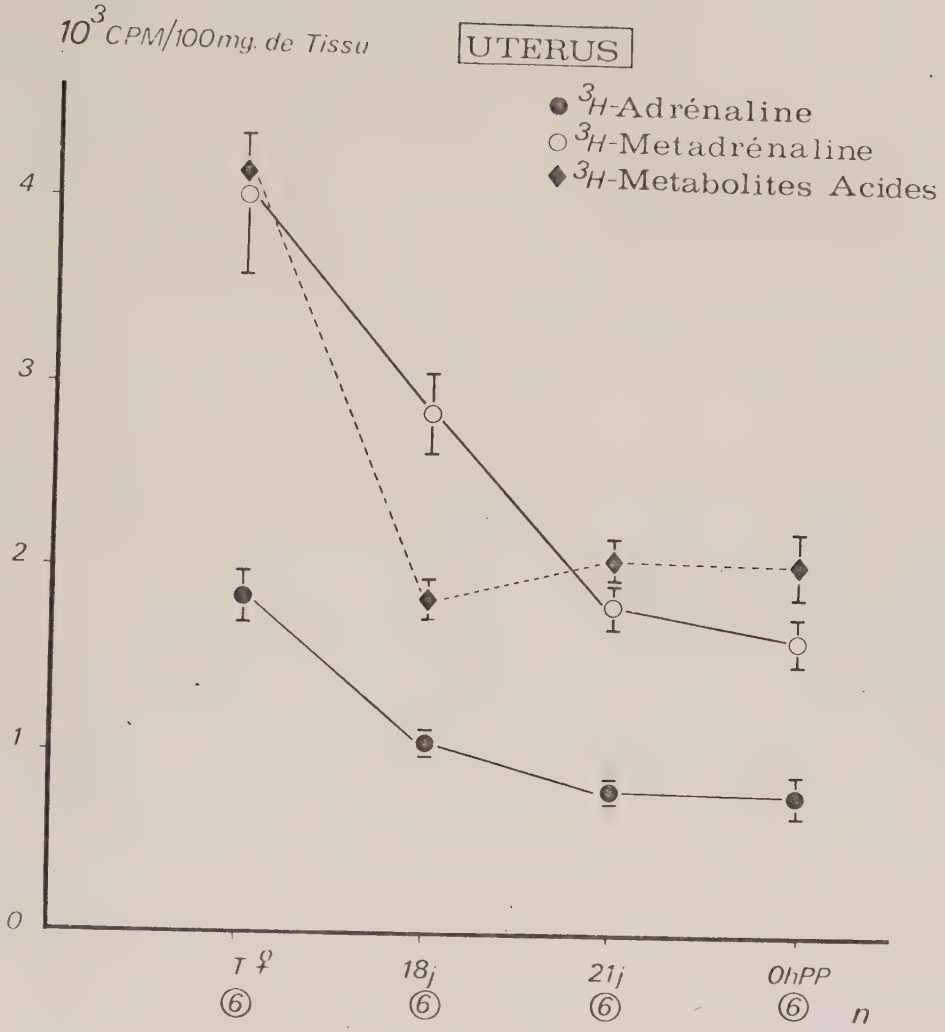


Fig. (38)

Etude comparée du taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^3H exogène chez la Ratte femelle témoin ou gestante.

18-21 = Jours post-coitum 0hPP = 0h post-partum n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

	Adrénaline-^3H	Métabolites Acides-^3H	Métadrénaline-^3H
♀ et 18	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,02$
♀ et 21	$P < 0,001$	N. S.	$P < 0,001$
♀ et 0hPP	N. S.	$P < 0,001$	N. S.

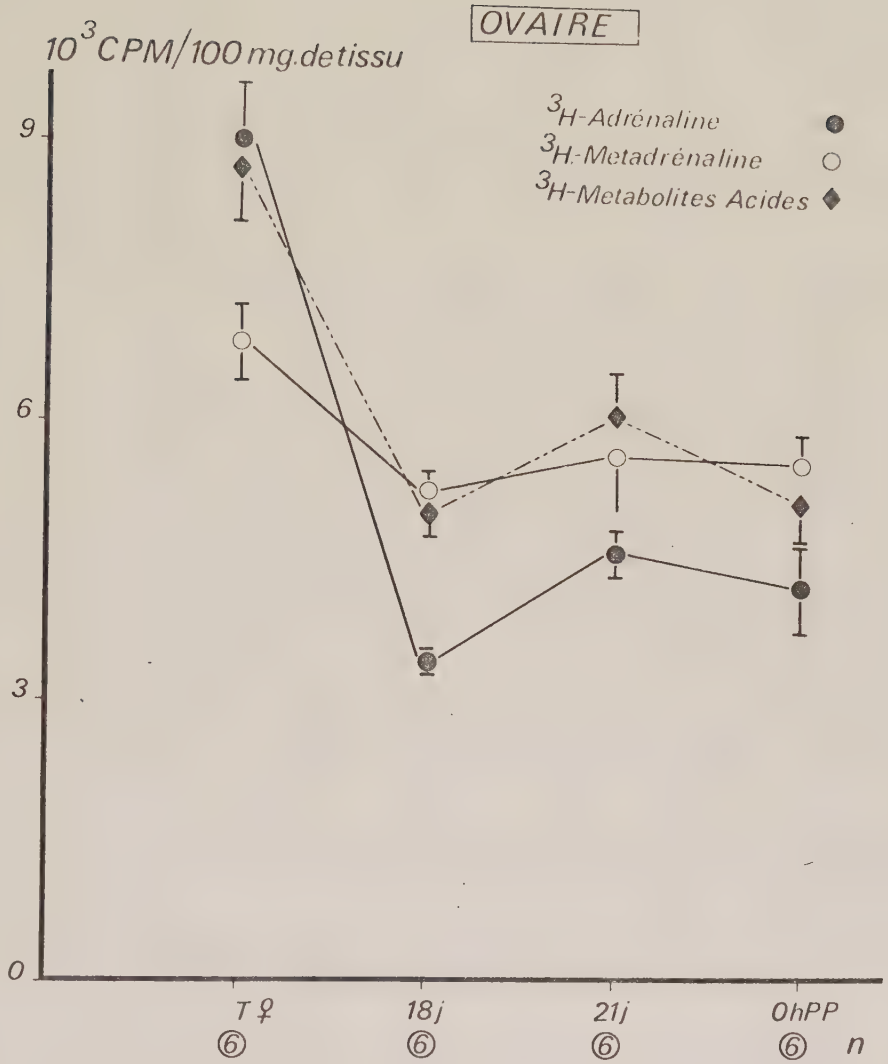


Fig. (39)

Etude comparée du taux de captation et de métabolisme de l'adrénaline ^{3}H exogène chez la Ratte femelle témoin ou gestante.

18-21 = Jours post-coitum 0hPP = 0h post-partum n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

	Adrénaline-^{3}H	Métabolites Acides-^{3}H	Métadrénaline-^{3}H
♀ et 18	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,005$
18 et 21	$P < 0,01$	$P < 0,02$	N. S.

Tableau (11). Captation de l'adrénaline-^{3}H exogène dans divers organes chez des Rats adultes, et des Rattes adultes témoins ou gestantes.

Catégorie de l'animal	Coeur	Foie	Rein	Rate	Surrénale	Ovaire	Utérus
♂ Témoin	33184 ± 1230	7099 ±318	3958 ± 346	5749 ± 489	15861 ± 750	----	-----
♀ Témoin	31328 ±1952	7395 ±387	4957 ±187	7517 ±554	10030 ±231	9013 ±598	1829 ±146
♀ 18jp. c.	26173 ±1556	6446 ±493	2713 ±197	4359 ±197	7728 ±309	3505 ±115	1071 ±52
♀ 21jp. c.	14168 ±1346	5950 ±356	4345 ±135	5569 ±523	8911 ±161	4647 ±297	805 ±56
♀ 0hPP	21522 ±1719	8293 ±584	3981 ±135	5416 ±554	5997 ±200	4263 ±557	802 ±102

Toutes les valeurs sont exprimées sous la forme $\overline{X} \pm SEM_x$ et portent sur 6 résultats individuels.

Tableau (12). Conversion de l'adrénaline-^{3}H exogène en métadrénaline-^{3}H exprimée en CPM/g d'organe dans divers organes chez le Rat mâle ou femelle, témoin ou gestante.

Categorie de l'animal	Coeur	Foie	Rein	Rate	Surrénale	Ovaire	Utérus
♂ Témoin	6546 ±205	1519 ±66	5488 ±259	1871 ±58	7776 ±500	-----	------
♀ Témoin	7913 ±401	1607 ±117	8187 ±323	2244 ±112	5399 ±308	6860 ±406	4032 ±465
♀ 18j. p. c.	8883 ±401	1205 ±44	6619 ±392	2273 ±279	6468 ±238	5238 ±230	2861 ±220
♀ 21j. p. c.	7198 ±1053	1347 ±117	8236 ±1239	1955 ±151	5488 ±120	5615 ±681	1808 ±127
♀ 0hPP	5154 ±308	1308 ±127	4895 ±347	1994 ±205	4537 ±160	5586 ±333	1646 ±132

Toutes les valeurs sont exprimée sous la forme $\overline{X} \pm SEM_x$ et portent sur 6 résultats individuels.

Tableau (13). Conversion de l'adrénaline-^{3}H exogène en métabolites acides-^{3}H exprimée en CPM/100 mg d'organe dans divers organes chez le Rat mâle ou femelle, témoin et gestante.

Catégorie de l'animal	Coeur	Foie	Rein	Rate	Surrénale	Ovaire	Utérus
♂ Témoin	10982 ±1333	2844 ±100	8015 ±811	3369 ±412	12602 ±1000	----	----
♀ Témoin	16193 ±1029	2920 ±72	10325 ±455	5009 ±326	8240 ±567	8735 ±600	4134 ±221
♀ 18j p. c.	10094 ±396	1795 ±85	6151 ±382	2577 ±257	7029 ± 175	5167 ±174	1841 ±95
♀ 21j p. c.	10952 ±442	2574 ±115	13949 ±1653	3366 ±224	8071 ±567	6072 ±468	2069 ±108
♀ 0hPP	14018 ±993	3032 ±118	6707 ±600	4332 ±356	4689 ±180	5204 ±564	2052 ±178

Toutes les valeurs sont exprimées sous la forme $\overline{X} \pm SEM_x$ et portent sur 6 résultats individuels.

pas des variations très importantes selon le stade considéré.

IV - DISCUSSION

L'adrénaline et la noradrénaline exogènes disparaissent rapidement de la circulation et de ce fait, leurs effets pharmacologiques sont très très vite terminés (Pekkarinen, 1948, Celander, 1954 et Wylie et Col. 1960). Cette inactivation rapide des catécholamines n'est pas sensiblement réduite par les inhibiteurs de la COMT ou de la MAO (Crout 1961). L'inhibition de ces deux enzymes n'est pas suffisante pour provoquer une augmentation de l'excrétion urinaire des catécholamines (Celander et Melander 1955, Friend et Col. 1958). Enfin, consécutivement à l'injection de faibles doses de catécholamines radioactives, on retrouve une proportion importante de ces substances dans divers tissus périphériques qui les ont captées et peuvent les garder pour de longues périodes (Axelrod et Col. 1959 a, Whitby et Col. 1961, Iversen et Whitby 1962).

Ainsi, la captation des catécholamines circulantes par les tissus représente une voie d'inactivation quantitativement importante pour les catécholamines exogènes et il semble aussi probable que la captation de ces substances par les tissus soit aussi un processus d'inactivation pour les catécholamines endogènes. Cependant, à cause de la forte concentration de l'activité COMT dans le sang et de celle de la MAO dans le foie de nombreuses espèces, les catécholamines circulantes peuvent aussi être inactivées, par dégradation, bien que beaucoup plus lentement, quand les processus de captation sont bloqués (Iversen 1967).

– Adrénaline - ^{3}H (Tableau 11)

Comme Axelrod et Col. (1959 b) le montraient chez le Chat, nous trouvons que, chez le Rat mâle, l'adrénaline - ^{3}H est sélectivement captée par la surrénale, le coeur, et l'hypophyse, le coeur présentant de loin la plus grande affinité pour l'adrénaline - ^{3}H.

Chez la femelle témoin, la surrénale et le coeur sont encore les deux organes qui présentent le plus haut niveau de captation de l'adrénaline - ^{3}H, par contre, l'hypophyse ne se singularise plus par rapport aux autres organes. Au cours de la gestation, c'est encore le coeur qui présente toujours la plus grande affinité pour l'adrénaline - ^{3}H.

Enfin, quel que soit le sexe ou l'état de l'animal, nous constatons aussi que c'est l'hypothalamus et le reste du cerveau qui captent le moins l'adrénaline - ^{3}H, ces derniers résultats étant en accord avec ceux des travaux antérieurs (Weil-Malherbe et Col. 1959-1961, Whitby et Col. 1961) qui suggèrent l'existence d'une barrière sanguine cérébrale s'opposant au passage des catécholamines.

– Métadrénaline - ^{3}H (Tableau 12)

A l'exception de la rate et de la surrénale, tous les tissus étudiés chez le Chat (Axelrod et Col. 1959b) contiennent plus de métadrénaline - ^{3}H que d'adrénaline - ^{3}H. La situation est très différente chez le Rat, nous retrouvons un phénomène identique mais seulement dans trois organes : le cerveau (hypophyse + hypothalamus + " reste du cerveau "), le rein et l'utérus dans lesquels, quel que soit le sexe ou l'état hormonal de la femelle, le montant de métadrénaline - ^{3}H dépasse celui de l'adrénaline - ^{3}H. Dans la majeure partie des cas, la concentration en métadrénaline - ^{3}H est au moins le double de l'adrénaline - ^{3}H. Dans le "reste du cerveau", en particulier, la concentration en métadrénaline est jusqu'à six fois supérieure à celle de son précurseur (mâle témoin).

Dans le foie, le coeur, la rate et la surrénale, les proportions de ces composés sont inversées et c'est dans le coeur que l'adrénaline - ^{3}H est la plus captée, le taux de l'adrénaline - ^{3}H dans ce tissu représentant 5 fois le taux de son métabolite (mâle témoin).

– Métabolites acides - ^{3}H (Tableau 13)

Dans le cerveau, les métabolites acides - ^{3}H sont formés en quantité inférieure à celle de la métadrénaline - ^{3}H dans 13 cas sur 15, au contraire, dans les autres organes, la formation des métabolites acides - ^{3}H est supérieure à la formation de métadrénaline - ^{3}H dans 30 cas sur 34. La formation de métadrénaline - ^{3}H à partir d'adrénaline - ^{3}H ne requiert que la présence de COMT, alors que la formation des métabolites acides nécessite l'action combinée de la MAO et de la COMT.

On peut, en première approximation, avancer que dans le cerveau, c'est la MAO qui limite la dégradation de l'adrénaline, alors que dans les organes périphériques, c'est la COMT.

Dans l'étude que nous avons menée sur l'évolution des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines pendant la gestation chez la Ratte, nous avons montré qu'entre 18 et 19 jpc, et juste au moment de la parturition, (0 hpp) les surrénales libèrent en masse leur stock d'adrénaline qui présente alors des taux très importants dans le plasma et l'urine. D'autre part, nous avons montré que les activités MAO et COMT passent par un minimum à 18 jpc et juste au moment de la parturition. Nous constatons maintenant que,l'hypophyse mise à part, tous les autres organes étudiés présentent à 18 jpc une capacité de fixation de l'adrénaline - ^{3}H inférieure à celle de la femelle témoin, et il en est de même à 21 jpc, juste quelques heures avant la parturition. Enfin, nous observons que le catabolisme de l'adrénaline - ^{3}H est en général plus faible à 18 jpc et à 21 jpc que chez la femelle témoin, la diminution plus ou moins simultanée des deux processus d'inactivation de l'adrénaline (captation et dégradation) étant donc en accord avec l'augmentation du taux plasmatique de cette substance.

Dans l'étude de l'évolution du contenu en glycogène de divers organes au cours de la gestation chez la Ratte, nous avons montré que le taux de cette substance passe par un minimum à 21 jours dans le foie, le coeur et l'utérus. Nous constatons aussi à la même date que le pouvoir de captation de l'adrénaline est minimum dans ces trois organes, et le taux de dégradation faible. L'adrénaline circulante (haut niveau) pourrait alors, de ce fait,agir sur le métabolisme dégradatif du glycogène et expliquer la baisse des stocks dans les trois organes.

Enfin, nous avons montré qu'en fin de gestation, une quantité très appréciable d'adrénaline - ^{3}H passe la barrière placentaire (Parvez et Parvez 1974 b) et se retrouve dans le coeur du foetus. Cette fuite d'adrénaline marquée chez le foetus, juste avant la parturition, pourrait aussi expliquer la baisse de la quantité d'adrénaline - ^{3}H captée, ainsi que nous l'avons constaté chez la mère à cette date. Après injection d'adrénaline et de noradrénaline marquées à la Femme, Sandler et Col. (1964) retrouvent également des quantités appréciables de catécholamines inchangées dans le sang veineux ombilical et suggèrent que,pour une majeure partie, l'action des catécholamines,injectées à la mère, est une action directe de ces substances sur le système circulatoire fœtal. Les catécholamines en provenan-

ce du côté maternel, pourraient ainsi aider le fœtus à résister au stress de la naissance, en particulier à l'asphyxie et à l'hypoglycémie (Dawes et Col. 1959, Mann et Col. 1970 a et b).

L'étude des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines, des activités MAO et COMT du foie et enfin des taux de captation et de catabolisme de l'adrénaline - ^{3}H exogène, nous a montré que le métabolisme normal des catécholamines chez la femelle gestante est différent de celui de la femelle cyclique. En dernier lieu, nous avons voulu rechercher si la réponse de la femelle à divers traitements pharmacologiques était aussi altérée par l'état de gestation.

CINQUIEME PARTIE

Influence du traitement par la réserpine et le niamide sur le métabolisme des catécholamines pendant la gestation chez la Ratte:

- Action de la réserpine et du niamide sur l'accumulation, la libération et l'excrétion de l'adrénaline et de la noradrénaline.

- Action de la réserpine et du niamide sur les activités enzymatiques du catabolisme des catécholamines.

I - ACTION DE LA RESERPINE ET DU NIAMIDE SUR L'ACCUMULATION, LA LIBERATION ET L'EXCRETION DE L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE CHEZ LA FEMELLE TEMOIN OU GESTANTE.

1°) Mise au point bibliographique

Le fait que certaines substances pharmacologiques administrées à la femme enceinte peuvent avoir une influence sur la production de catécholamines par le fœtus a entrainé de graves inquiétudes (Budnick et Col. 1955, Desmond et Col. 1957). Quand on administre chroniquement de la réserpine à une ratte gestante, on augmente significativement le nombre de petits mort-nés par portée (Kovacic et Robinson, 1965). Il n'en n'est pas, semble-t-il,de même chez la femme,car de nombreuses patientes présentant de l'hypertension ont été traitées pendant longtemps, au cours de leur grossesse, par de la réserpine sans que ce traitement ait les mêmes effets (Castren, 1963).

Les effets du niamide et de la réserpine dans la régulation du métabolisme des catécholamines ont été largement étudiés dans de nombreuses conditions physiologiques (Carlsson et Hillarp, 1956, Muscholl, 1959, Kopin et Gordon, 1962, Iversen, 1965).

Le niamide appartient au groupe des hydrazines composés connus depuis la découverte de l'action stimulatrice de l'iproniazide sur le système nerveux central (Cf. Iversen, 1967a) pour leurs effets inhibiteurs sur l'activité de la MAO (Zeller et Col. 1952, Zeller et Barsky, 1962). L'action inhibitrice du niamide sur l'activité MAO est irréversible et de type non compétitif,d'autre part elle ne présente ni spécificité d'organe ni spécificité de voie d'administration (Horita, 1961).

La réserpine a une triple action, d'une part elle bloque pendant longtemps la transmission adrénergique et d'autre part elle provoque une libération en masse des catécholamines au niveau de presque tous les tissus y compris la médullosurrénale (Pletscher, 1958 et Samorajski, 1964). Les catécholamines ainsi libérées sont immédiatement métabolisées par la MAO, présente dans la cellule,ce qui explique l'absence d'hypertension corrélative et l'inhibition de l'effet dépléteur de la réserpine,par administration concomitante d'IMAO,comme par exemple le niamide. Enfin la réserpine empêche

la captation des catécholamines marquées exogènes in vivo (Muscholl, 1960, Axelrod et Col. 1961, Hertting et Col. 1961) comme in vitro (Dengler et Col. 1961). En fait la captation a lieu à un taux normal mais comme les catécholamines ne peuvent être retenues dans les granules intracellulaires elles sont rapidement métabolisées et libérées (Kopin et Col. 1962), si les mesures ne sont faites que quelques minutes après l'administration,tout se passe comme si la captation est bloquée.

Des études récentes et nombreuses apportent d'importantes informations sur les mécanismes possibles par lesquels ce deux substances influencent la libération, le stockage et le métabolisme des catécholamines (Shore, 1962, Hamberger et Col. 1964, Euler et Lishajko, 1967, Johnsson et Col. 1969, Euler et Col. 1971, Ho, 1972).

Si l'action de ces médicaments a été étudiée pendant les gestations toxémiques chez la femme, elle ne l'a par contre pratiquement pas été pendant la gestation normale ce qui nous a conduit à étudier l'action individuelle de ces deux substances pendant la gestation. L'action du niamide étant complémentaire de celle de la réserpine nous avons de plus étudié les effets de leur administration combinée.

2°) ACTION DE LA RESERPINE ET DU NIAMIDE SUR LES STOCKS DE CATECHOLAMINES SURRENALIENS

A) Injections

La réserpine (Serpasil Ciba Lot 0017 Or) nous a gracieusement été fournie par les Laboratoire Ciba (Bâle) sous forme d' ampoules de 1 ml contenant 2, 5 mg de réserpine injectable par voie sous cutanée.

Le niamide (I.M. IV) a été fourni gracieusement par les Laboratoire Pfizer Clin (Paris). La solution de niamide est préparée par solubilisation dans l'huile d'olive à raison de 100 mg/ml.

Administration. Les rattes témoins ou gestantes de 20j p. c. reçoivent par voie sous cutanée,soit de la réserpine (2, 5 mg/kg) soit du niamide (200 mg/kg) soit une combinaison des deux(1 mg/kg et 100 mg/kg respectivement).

B) RESULTATS

Les figures 40, 41, 42 et 43 montrent l'action de l'administration de réserpine, de niamide ou des deux, sur le contenu en catécholamines des surrénales 24 heures après l'injection.

a)Adrénaline (Fig. 40 et 41) : Quel que soit le mode d'expression des résultats (µg/g ou µg/paire) la quantité d'adrénaline contenue dans les surrénales est significativement diminuée ($P < 0,001$) à la fois chez les femelles témoins (-85 %) et les femelles gestantes(-95%) après réserpinisation.

L'administration de niamide provoque une baisse respective de 13 % et 47 % chez les femelles témoins ou gestantes quand on exprime les résultats par paire de surrénales. Cette baisse est hautement significative chez les femelles gestantes ($P < 0,001$). Elle est encore plus accusée (-26 % et -62 %) quand on exprime les résultats en µg/g de surrénale ($P < 0,02$ et $P < 0,001$ respectivement).

L'administration combinée de réserpine et de niamide diminue les stocks d'adrénaline chez la femelle gestante ou non quelle que soit la façon d'exprimer les résultats, l'action étant plus accusée chez la femelle gestante (-68 % $P < 0,001$ contre -29 % $P < 0,01$) quand les résultats sont donnés en µg/g).

b)Noradrénaline (Fig. 42 et 43) : Chez les femelles témoins non-injectées, le taux surrénalien de la noradrénaline est dans cette expérience inférieur à la limite de sensibilité du dosage. L'administration de réserpine provoque une augmentation des stocks de noradrénaline chez les rattes témoins et une augmentation encore plus nette chez les rattes gestantes.

L'injection de niamide porte au maximum les stocks de noradrénaline chez les femelles témoins, par contre,si on observe une augmentation chez les femelles gestantes, celle-ci est en retrait par rapport à celle obtenu avec la réserpine.

L'administration combinée de niamide et réserpine provoque l'augmentation des stocks de noradrénaline chez la femelle témoin et une diminution chez la femelle gestante.

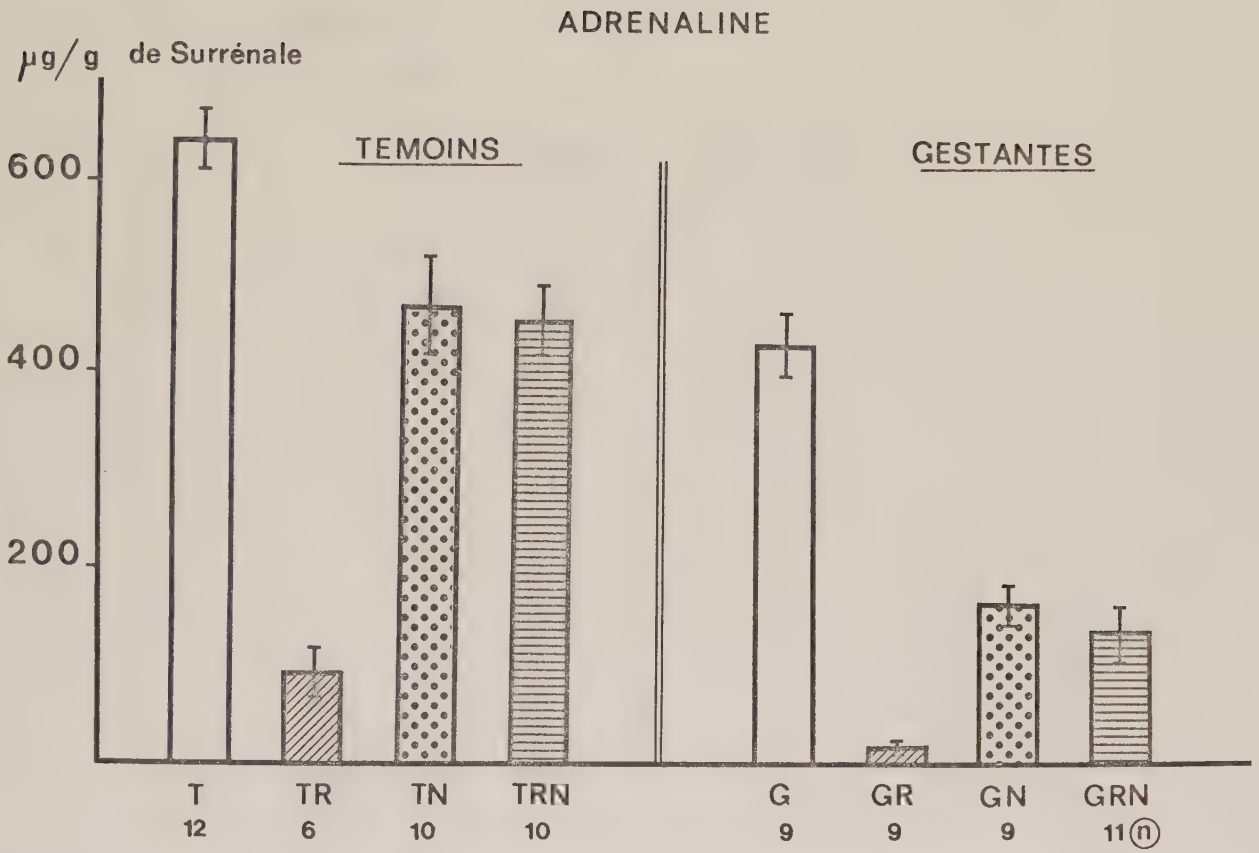


Fig. (40)

Contenu en adrénaline des surrénales exprimé en µ g/g 24h après administration de réserpine (R), niamide (N) ou réserpine et niamide (RN) à des Rattes gestantes(G) ou témoins (T).

n = Nombre de déterminations

Analyse statistique

T	et	TR	$P < 0,001$	G	et	GR	$P < 0,001$
T	et	TN	$P < 0,02$	G	et	GN	$P < 0,001$
T	et	TRN	$P < 0,01$	G	et	GRN	$P < 0,001$

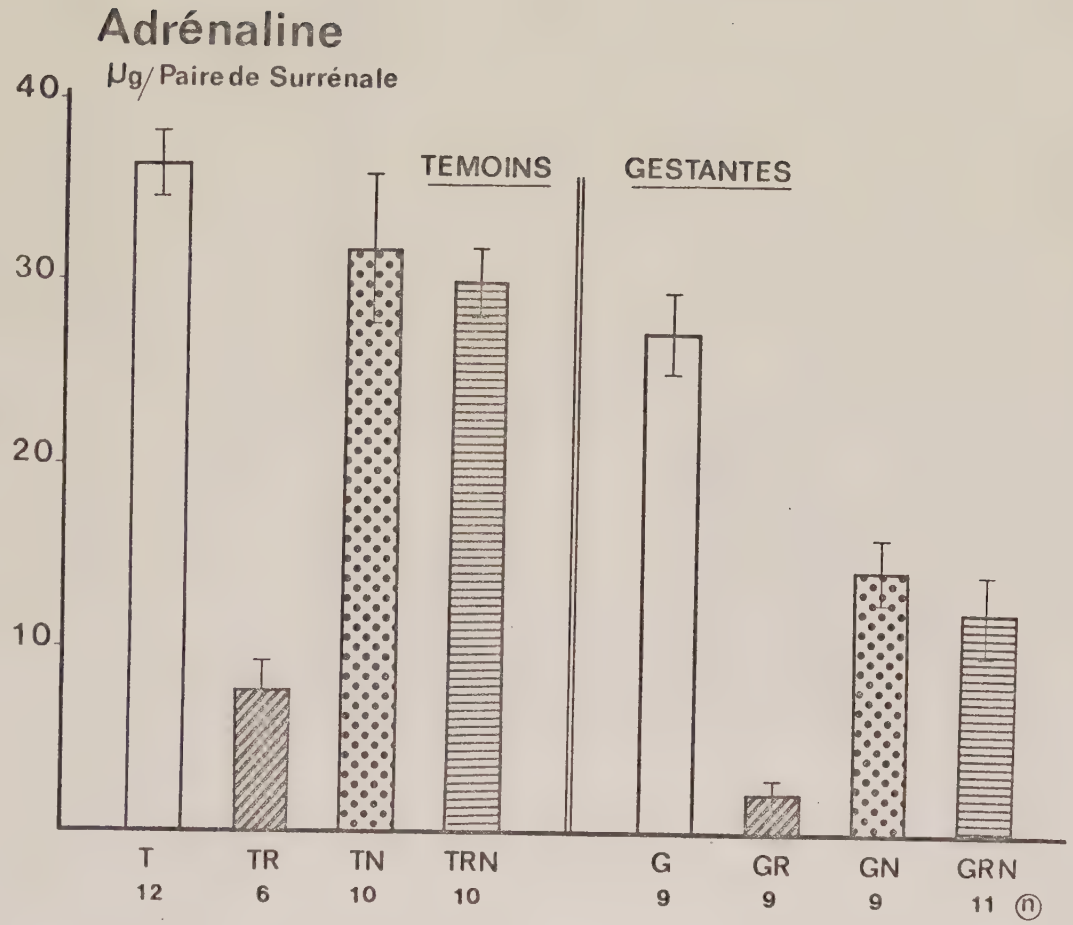


Fig. (41)

Contenu en adrénaline des surrénales exprimé en µ g/paire de surrénales 24 h après administration de réserpine (R), niamide (N) ou réserpine et niamide (RN)à des Rattes gestantes (G) ou témoins (T).

n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

T	et	TR	P < 0,001		G	et	GR	P < 0,001
T	et	TNR	P < 0,01		G	et	GN	P < 0,001
					G	et	GRN	P < 0,001

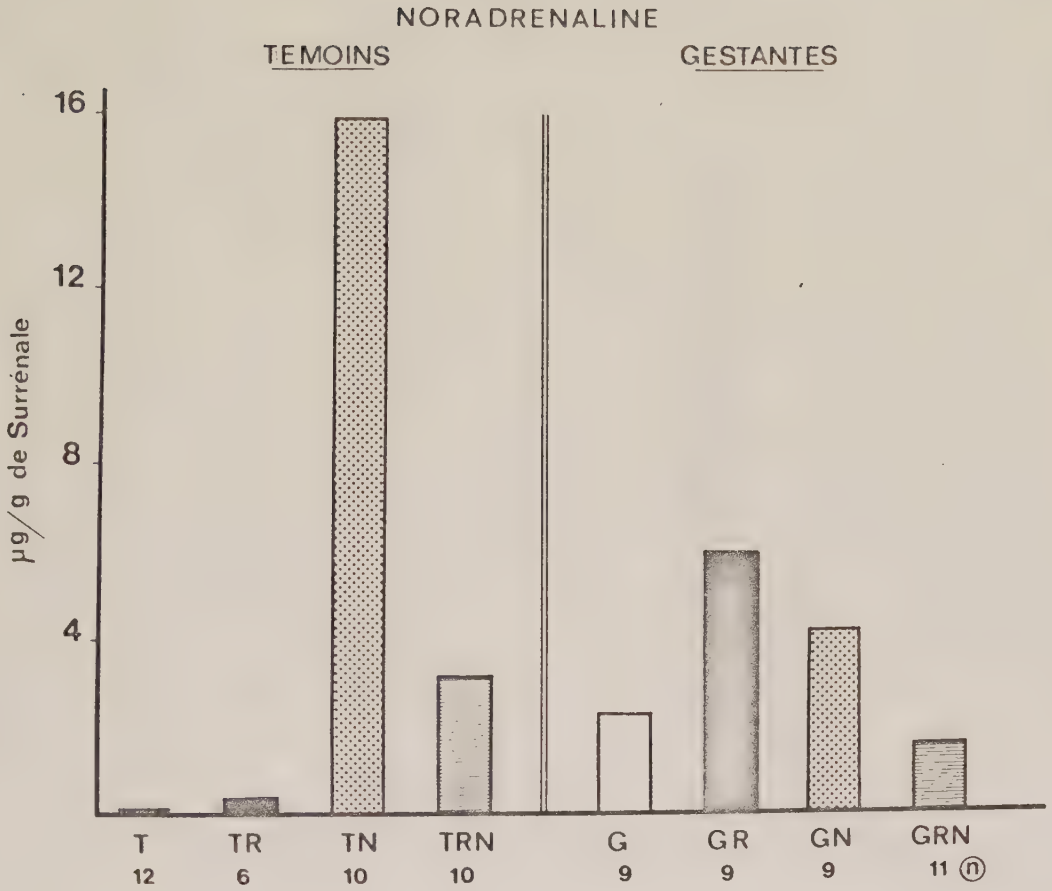


Fig. (42)

Action de la réserpine (R), du niamide (N) ou des deux (NR) sur les stocks (µ g/g)de noradrénaline chez des Rattes gestantes de 20j p. c. (G) et chez des Rattes témoins (T).

n = Nombre de déterminations.

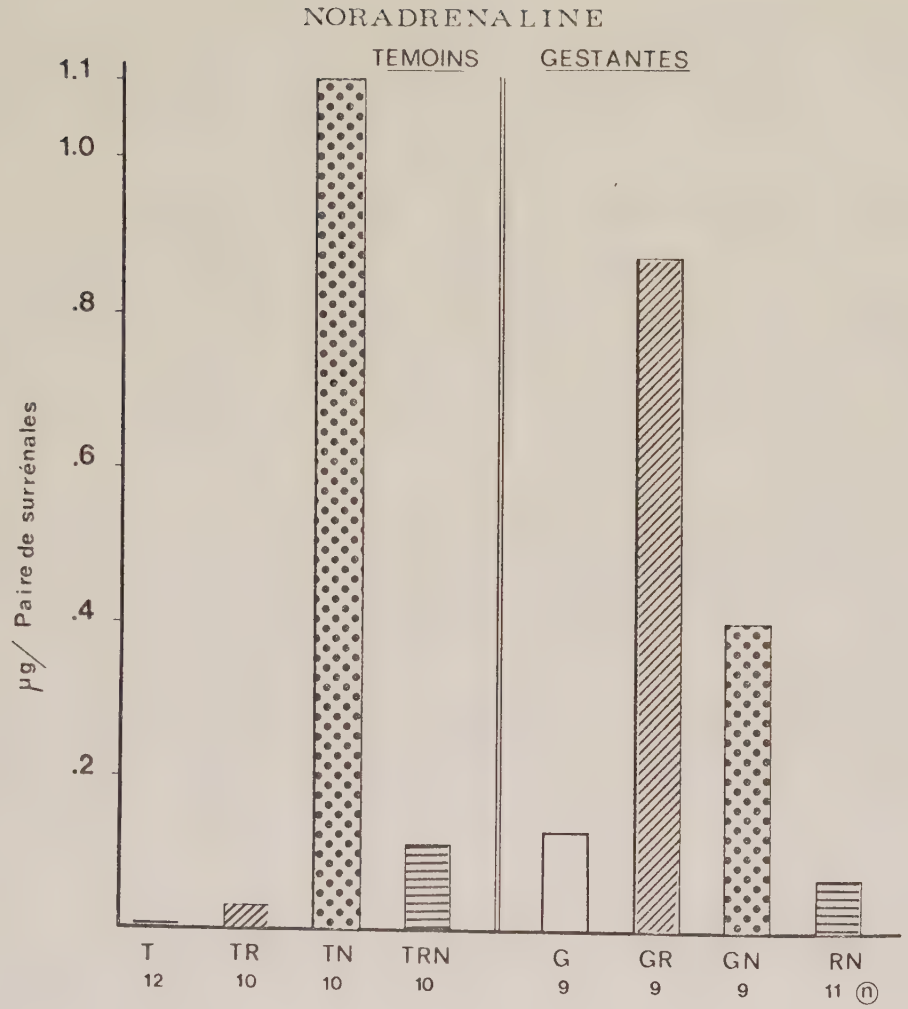


Fig. (43)

Action de la réserpine (R), du niamide (N) ou des deux (NR) sur les stocks (µg/paire de surrénales) de noradrénaline chez des Rattes gestantes de 20j p. c. (G) et chez des Rattes témoins (T).

n = Nombre de déterminations.

3°) ACTION DE LA RESERPINE ET DU NIAMIDE SUR LE TAUX PLASMATIQUE DES CATECHOLAMINES

Les fig. 44 et 45 montrent les taux plasmatiques de l'adrénaline et de la noradrénaline 24h après l'injection de réserpine, de niamide ou des deux à des rattes témoins ou gestantes.

A) Adrénaline (Fig. 44) : 24 h après l'administration de réserpine nous constatons une chute (-83 %) très significative ($P < 0,001$) du taux d'adrénaline plasmatique chez les rattes témoins et une chute moins importante (-41 %) mais significative ($P < 0,02$) de ce même paramètre chez les femelles gestantes.

L'administration de niamide a pour effet d'augmenter (+7%) de façon non significative le taux plasmatique de la femelle gestante et d'abaisser de 54 % ($P < 0,001$) celui de la femme témoin.

Enfin l'administration combinée de réserpine et niamide réduit le taux plasmatique de l'adrénaline que ce soit chez les femelles témoins (-79 % $P < 0,001$) ou gestantes.

B) Noradrénaline (Fig. 45) : Après administration de réserpine la noradrénaline plasmatique diminue de 49 % ($P < 0,001$) chez les rattes témoins, par contre, le même traitement provoque une augmentation de 39 % non significative, du taux plasmatique de la noradrénaline chez les rattes pleines.

Le niamide a des effets analogues à ceux de la réserpine mais ils sont magnifiés : on observe une chute de 59 % ($P < 0,001$) chez les rattes témoins et une augmentation de 115 % ($P < 0,001$) chez les rattes pleines.

Enfin l'administration combinée de réserpine et niamide réduit de façon significative le taux plasmatique de la noradrénaline chez les rattes témoins (-79 % $P < 0,001$) et ne l'affecte pas de façon significative chez les rattes gestantes.

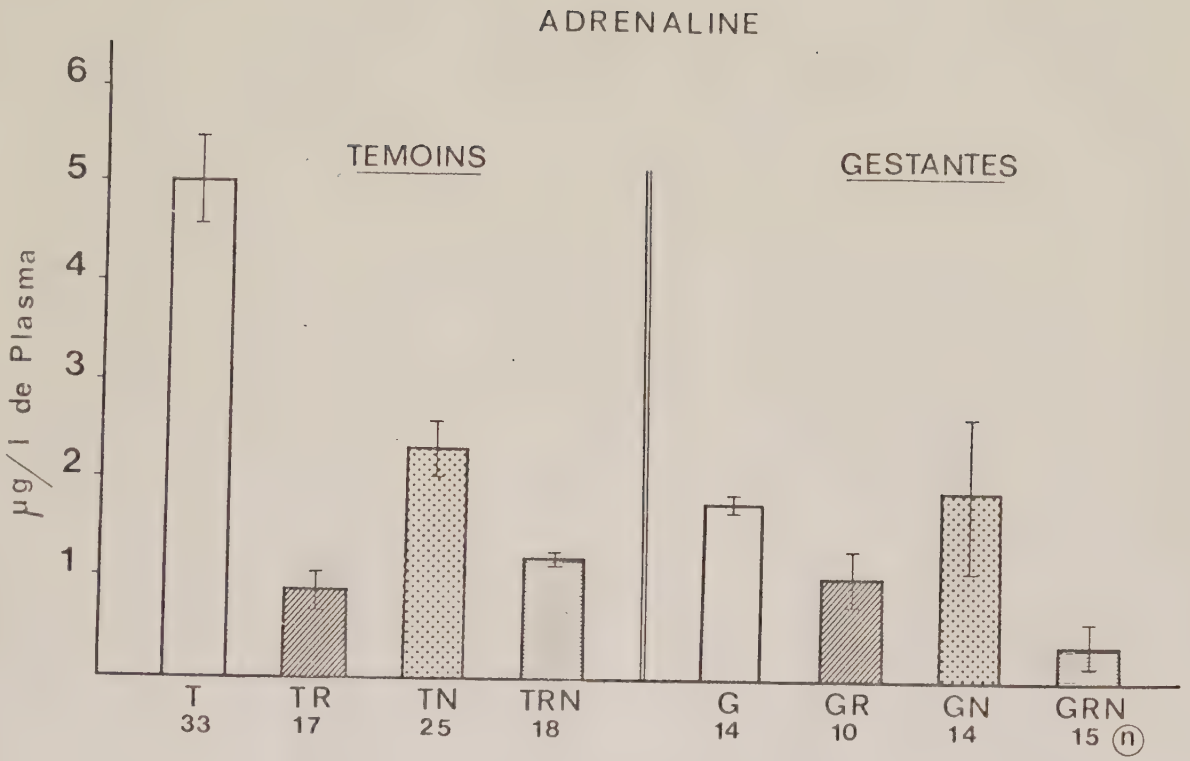


Fig. (44)

Effet de la réserpine (R), du niamide (N) ou de la combinaison des deux sur les taux plasmatiques de l'adrénaline chez des femelles témoins (T) ou gestantes de 20j p. c. (G).

n = Nombre de Rattes dans chaque groupe.

Analyse statistique

T	et	TR	$P < 0,001$	G	et	GR	$P < 0,02$
T	et	TN	$P < 0,001$				
T	et	TRN	$P < 0,001$	G	et	GRN	$P < 0,001$

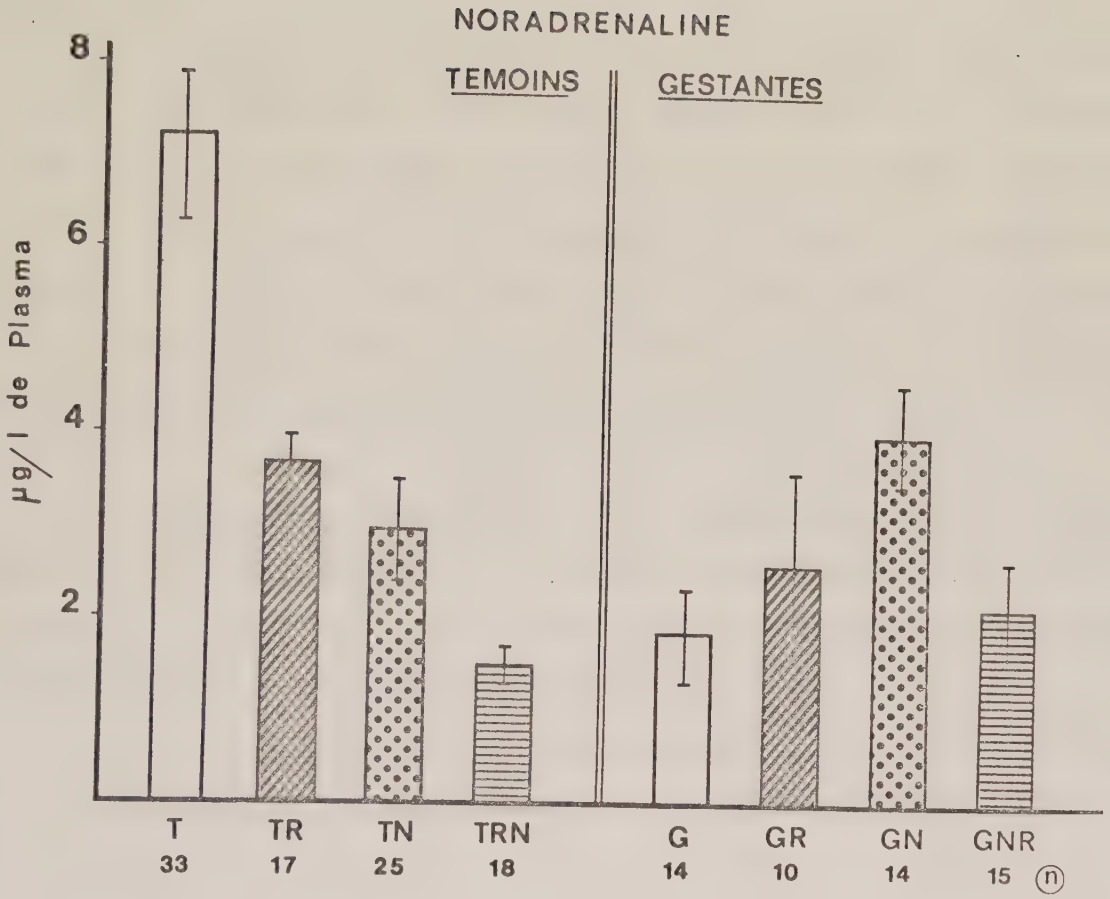


Fig. (45)

Effet de la réserpine (R), du niamide ou de la combinaison des deux sur le taux plasmatique de la noradrénaline chez des femelles témoins (T) ou gestantes de 20j p. c. (G).

n = Nombre de Rattes dans chaque groupe.

Analyse statistique

T	et	TR	P < 0,001					
T	et	TN	P < 0,001	G	et	GN	P <	0,001
T	et	TRN	P < 0,001					

4°) ACTION DE LA RESERPINE ET DU NIAMIDE SUR L'EXCRETION URINAIRE DES CATECHOLAMINES ET DU L'AVM

A) Adrénaline (Fig. 46) : Le traitement par la réserpine entrâine une augmentation très significative ($P < 0,001$) de la quantité d'adrénaline excrétée que soit chez les rattes témoins (+578 %) ou chez les rattes gestantes de 20j p. c., (+445 %).

L'administration de niamide provoque chez les deux catégories de femelles une augmentation très significative ($P < 0,001$) de l'excrétion d'adrénaline qui est cependant moindre que celle obtenue avec la réserpine.

Enfin l'administration combinée de réserpine et niamide provoque l'augmentation ($P < 0,001$) la plus ample de toutes celles observées dans les traitements précédents, elle est d'autre part plus accusée chez les rattes gestantes (+ 690 %) que chez les rattes témoins (+ 611 %).

B) La noradrénaline (Fig. 47): Contrairement à ce que nous avons observé pour l'adrénaline, la réserpine provoque une diminution très significative ($P < 0,001$) de l'excrétion de la noradrénaline chez les rattes témoins (-50 %) et chez les rattes gestantes (-65 %).

Le traitement par le niamide entraîne comme pour l'adrénaline une augmentation très significative ($P < 0,001$) de la noradrénaline urinaire. Cette augmentation est la plus importante de celle observées dans les trois traitements (+91 % chez les témoins et +66 % chez les rattes gestantes) alors que précédemment, c'était la combinaison réserpine + niamide qui avait l'effet maximum sur le taux d'excrétion de l'adrénaline.

Enfin l'administration combinée de réserpine et niamide augmente (+ 30 %) l'excrétion de noradrénaline chez les témoins ($P < 0,05$) et la diminue (-21 %) chez les rattes gestantes ($P < 0,05$).

C) L'AVM (Fig. 48): Le traitement par la réserpine augmente l'excrétion urinaire de l'AVM de façon non significative chez les femelles témoins et de façon très significative (+ 92 % $P < 0,001$) chez les femelles gestantes.

Le traitement par le niamide n'augmente pas de façon significative (+ 24 %) l'excrétion de l'AVM chez les rattes témoins mais l'augmente de

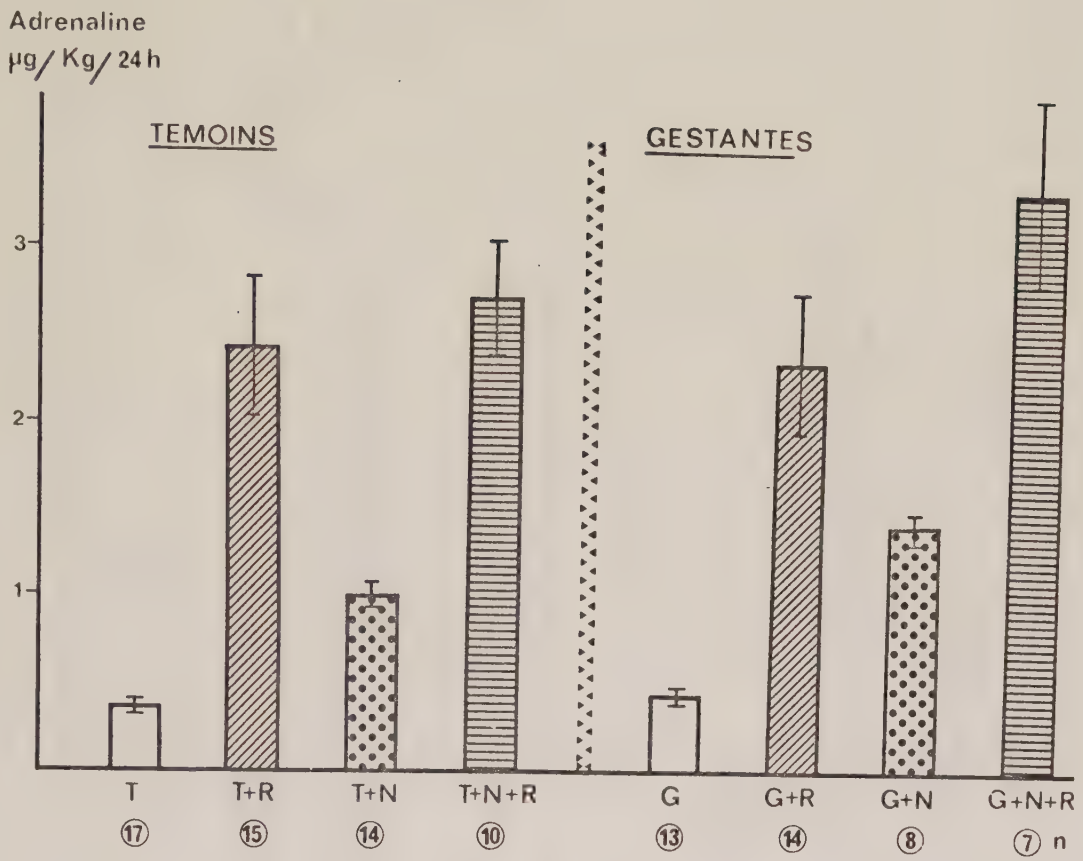


Fig. (46)

Action de la réserpine (R) et du niamide (N) sur l'excrétion urinaire de l'adrénaline chez des femelles témoins (T) et gestantes de 20j p. c. (G).

Analyse statistique

T	et	T+N	$P < 0,001$
T	et	T+R	$P < 0,001$
T	et	T+N+R	$P < 0,001$
G	et	G+R	$P < 0,001$
G	et	G+R+N	$P < 0,001$
T+N	et	G+N	$P < 0,001$

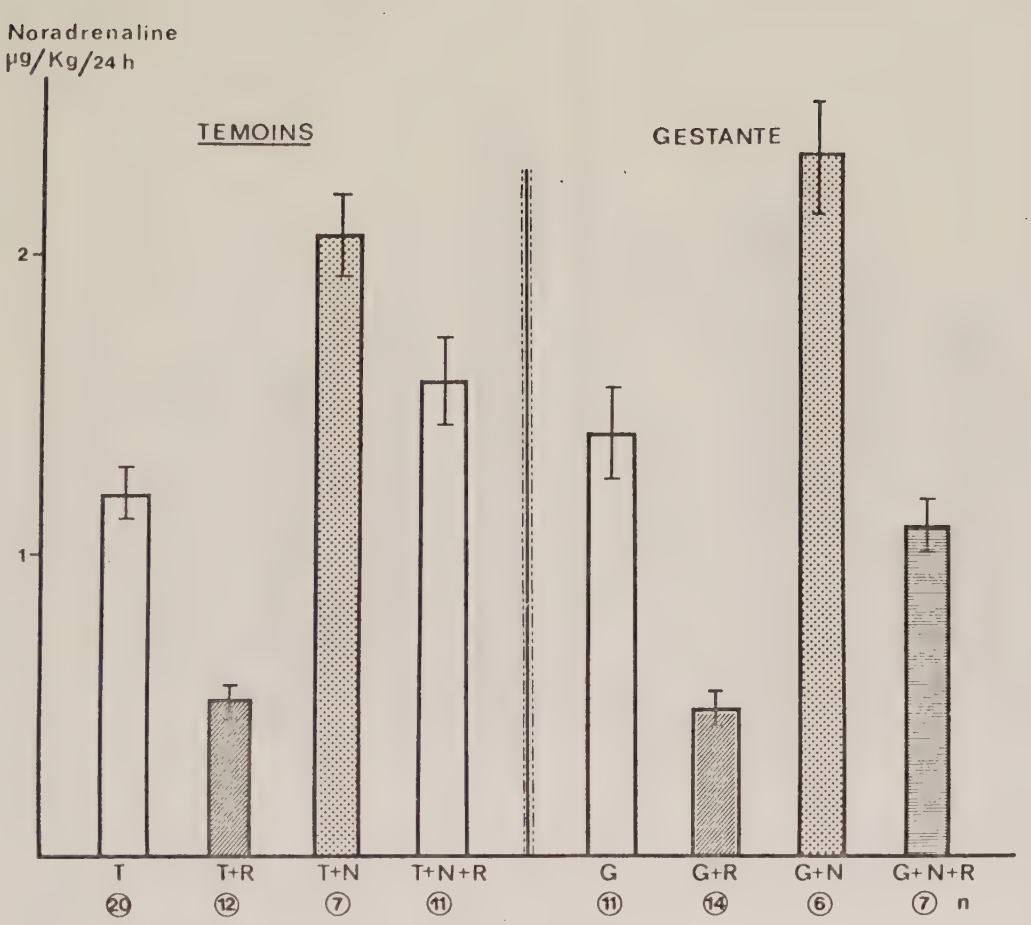


Fig. (47)

Action de la réserpine (R) et du niamide sur l'excrétion urinaire de la noradrénaline chez des femelles témoins (T) et gestantes (G) de 20j p. c. n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

T	et	T+N	P	<	0,001
T	et	T+R	P	<	0,001
T	et	T+R+N	P	<	0,05
G	et	G+N	P	<	0,001
G	et	G+R	P	<	0,001
T+N+R	et	G+N+R	P	<	0,02

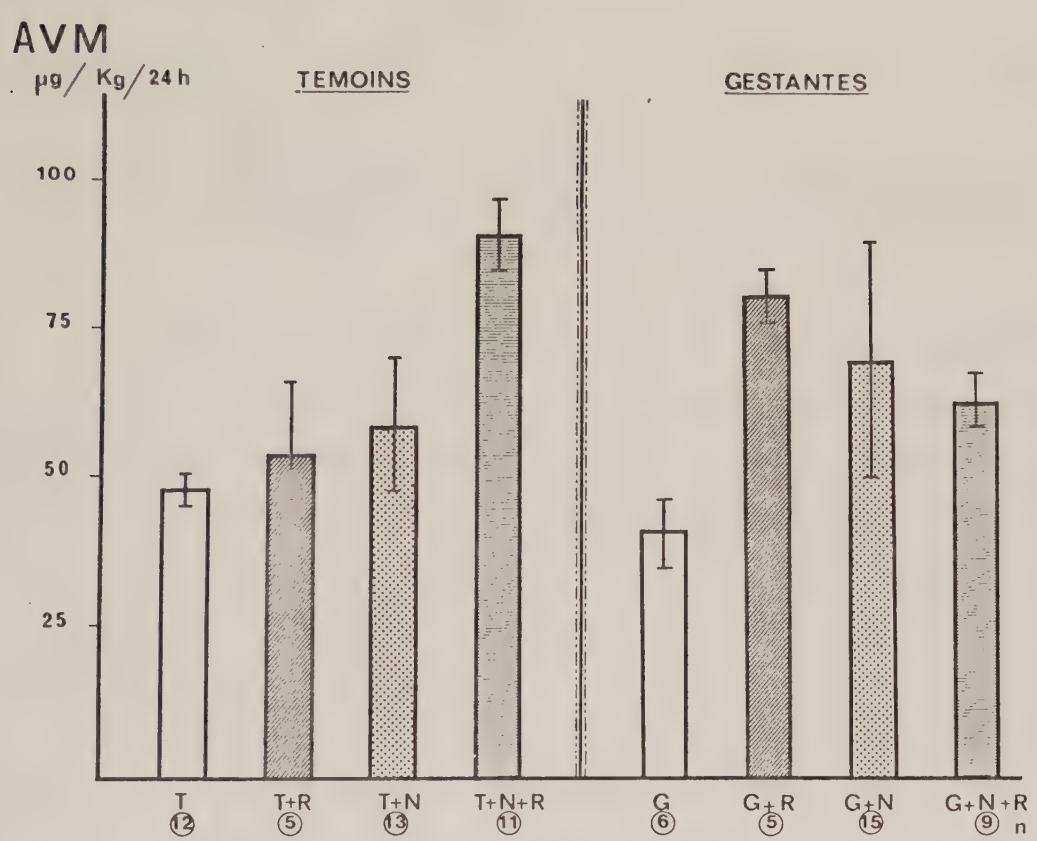


Fig. (48)

Action de la réserpine (R) et du niamide (N) sur l'excretion urinaire de l'AVM chez des femelles témoins (T) et gestantes de 20j p. c. (G).

n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

T	et	T+N+R	P	< 0,001
G	et	G+R	P	< 0,001
G	et	G+N+R	P	< 0,01
T+N+R	et	G+N+R	P	< 0,001

façon significative (+ 70 % $P < 0,05$) chez les rattes gestantes.

Enfin le traitement combiné par la réserpine et le niamide augmente, dans les deux catégories de femelles, l'excrétion de l'AVM, mais de façon beaucoup plus importante chez les témoins (+ 88 % $P < 0,001$) que chez les rattes gestantes (+ 51 % $P < 0,01$).

5°) DISCUSSION

Ces résultats mettent en évidence des variations de l'action de ces deux produits, tant en qualité qu'en intensité selon que la femelle est gestante ou non.

A) Réserpine : Dans les conditions physiologiques normales, la réserpine provoque une libération en masse des stocks de catécholamines contenus dans tous les tissus innervés par le système sympathique, et dans certains tissus, comme le coeur et la rate, de faibles doses suffisent à vider presque complètement ces stocks (Shore, 1962). Elle bloque la transmission des neurones post-synaptiques et inhibe l'action de l'influx nerveux à partir des nerfs sympathiques (Bertler et Col. 1956, Carlsson et Col. 1957, Muscholl, 1960, Axelrod et Col. 1961 a). Chez le Rat mâle il a été également démontré que l'adrénaline et la noradrénaline surrénaliennes sont sélectivement libérées par des doses graduelles de réserpine (Coupland, 1958, Eranko et Hopsu, 1958, Wood, 1963, Yates, 1963) et que l'intégrité de l'innervation de la surrénale est essentielle pour que la réserpine agisse sur les stocks de catécholamines (Wood et Col. 1970).

L'excrétion urinaire de la noradrénaline est réduite après traitement par la réserpine, chez l'animal (Carlsson et Col. 1957, Henning, 1965, Johnsson, 1963, Biscardi et Col. 1964) aussi bien que chez l'homme (Gaddum et Col. 1958, Carlsson et Col. 1959). Ces résultats renforcent l'hypothèse de Euler (1956) selon laquelle les neurones sympathiques post-ganglionnaires représentent la source principale de noradrénaline urinaire.

D'autre part Sulser et Soroko (1965) montrent que le traitement par la réserpine seule, entraîne l'élimination des catécholamines, principalement sous la forme inactive désaminée et, Rysanek et Col. (1970) mettent en évidence une augmentation de l'élimination urinaire de l'AVM après traitement

par la réserpine chez l'homme.

Enfin Kovacic et Robinson (1966) mettent en évidence simultanément une augmentation du poids des surrénales et une diminution des stocks d'adrénaline et de noradrénaline dans les surrénales, le coeur et les glandes sous maxillaires de Rattes gestantes traitées chroniquement par la réserpine et De Jongh et Proosdij-Hartzema (1958) trouvent une augmentation très importante de l'excrétion urinaire de l'adrénaline après traitement par la réserpine.

1°) Adrénaline : Les résultats que nous obtenons pour l'adrénaline chez la femelle témoin sont donc en accord avec les travaux précédents puisque nous constatons une diminution de l'adrénaline surrénalienne 24 h après l'administration de ce produit. Nous ne retrouvons pas cette adrénaline dans le plasma mais dans l'urine où elle a déjà été excrétée, et où nous constatons une augmentation de 69 % du taux d'adrénaline urinaire par rapport à celui des rattes témoins.

Chez la femelle gestante nous observons la même séquence de phénomènes mais pas avec la même intensité : l'adrénaline est libérée plus massivement mais on en retrouve proportionnellement moins dans l'urine, elle doit être donc dégradée en plus grande quantité chez la femelle gestante de 20j p. c.

2°) Noradrénaline : Chez la femelle témoin, nous observons une augmentation, non significative, des stocks de noradrénaline surrénaliens, allant de pair avec une diminution significative du taux plasmatique et urinaire de la noradrénaline. Ces résultats sont partiellement opposés à ceux déjà obtenus avec le mâle chez qui on observe une chute de la noradrénaline surrénalienne après traitement par la réserpine.

Chez la femelle gestante la différence est encore plus nette : en effet nous observons une augmentation (+ 150 %) significative cette fois du stock de noradrénaline surrénalien, qui s'accompagne d'une augmentation non significative de son taux plasmatique et de la diminution très importante (-65 %) et significative ($P < 0,001$) de son taux d'excrétion urinaire. L'action de la réserpine en tant que facteur de libération de la noradrénaline n'est donc pas la même au niveau de la surrénale, chez le mâle et chez la femelle,

en particulier chez la femelle gestante.

Cette augmentation du taux surrénalien de la noradrénaline ne peut à priori être attribuée à une synthèse accrue puisque Bertler et Col. (1961) et Kirshner (1962) ont montré que la réserpine inhibe cette synthèse dans la surrénale.

En fait, Mueller et Col. (1969 a et b), Thoenen et Col. (1969 a et b), Viveros et Col. (1969) et Joh et Col. (1973) ont mis en évidence une augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase dans les surrénales et le tissu nerveux après administration chronique de réserpine chez le Rat, le Lapin et la souris. D'autre part l'effet d'un traitement par la réserpine dépend : de la souche de Rat utilisée, de la dose injectée, de l'organe et du délai considérés (Coupland, 1958 , Johnsson, 1963, Kovacic et Robinson, 1966, Andén et Henning, 1968, Wennmalm, 1968, Haggendal et Dahlstrom, 1971).

L'augmentation du stock surrénalien de noradrénaline observée chez la femelle témoin et surtout gestante pourrait donc être dûe à l'augmentation de l'activité tyrosine hydroxylase, qui répondrait plus vite à l'action de la réserpine, chez la femelle gestante, par rapport au mâle.

La noradrénaline libérée sous l'action de la réserpine n'est pas comme chez le mâle (Andén et Henning, 1968) excrétée sous cette forme mais est dégradée de façon accrue (diminution du taux de noradrénaline urinaire et augmentation du taux de l'AVM) par stimulation des enzymes MAO et COMT après réserpinisation.

B) Niamide : En ce qui concerne l'action du niamide dans les conditions normales, il a été établi depuis longtemps que les effets des inhibiteurs de la MAO sur le métabolisme des amines endogènes et exogènes est principalement une conséquence de l'inhibition de la MAO; si cependant des voies métaboliques n'utilisant pas la MAO existent (formation de conjugués 3-O méthylés) l'inhibiteur de la MAO a moins ou pas d'effet comme pour la noradrénaline et la 5-hydroxytryptamine circulantes (Axelrod et Inscoe, 1963, Kopin, 1964, Pletscher et Col. 1960). L'inhibition de la MAO in vivo entraîne une diminution de l'excrétion des métabolites désaminés des catécholamines, tels que l'AVM , l'AVH et le 3-méthoxy 4-hydroxyphényl glycol (Sjoerdsma, 1966).

Nos résultats chez la femelle témoin montrent que les stocks de noradrénaline surrénaliens augmentent et ceux de l'adrénaline diminuent après administration de niamide, par contre,dans le plasma,la noradrénaline et l'adrénaline diminuent pour augmenter toutes les deux très significativement dans les urines de 24 h, le taux de l'AVM n'étant pas significativement changé. Ceci suggère :

1°) Que le taux de dégradation de l'adrénaline et de la noradrénaline circulantes,par la COMT probablement, n'est pas augmenté après inhibition de la MAO par le niamide.

2°) Que l'inhibition de la MAO par le niamide a diminué le taux de renouvellement normal des amines intracellulaires (Weiner et Alousi, 1966, Neff et Costa, 1966).

Chez la femelle gestante, les stocks de noradrénaline et d'adrénaline surrénaliens varient comme chez la femelle témoin, l'effet maximum étant échangé. Au contraire dans le plasma nous observons une augmentation très importante de la noradrénaline, l'adrénaline restant inchangée. Dans les urines de 24 h, l'adrénaline, la noradrénaline et l'AVM sont tous les trois très augmentés. Ceci suggère :

- Que comme chez la femelle témoin, l'inhibition de la MAO par le niamide a diminué le taux de dégradation normal des amines intracellulaires.
- Que contrairement à ce qui se passe chez la femelle témoin, chez la femelle gestante le taux de dégradation des catécholamines circulantes par la COMT serait augmenté après inhibition de la MAO par le niamide.

Les différences observées dans les réponses à une injection de niamide selon que la femelle est gestante ou non ne sont peut être pas une conséquence directe de l'inhibition de la MAO mais d'autres mécanismes comme par exemple une action sur d'autres enzymes ou sur des récepteurs (Pletscher et Col. 1966, Kopin, 1964 et 1966).

C) Réserpine et Niamide : Les études sur les effets des inhibiteurs de la MAO après traitement par la réserpine laissent présumer qu'après

administration de la réserpine, la noradrénaline est largement inactivée par la MAO intra-axonale. Les inhibiteurs de la MAO ont pour principal effet, la protection du transmetteur, qui, libéré par la réserpine, ne peut plus être recapté par les granules chromaffines. La noradrénaline est alors libérée de façon continue ce qui ne peut être dû qu'à une synthèse continuelle (Euler et Col. 1971).

Nos résultats montrent qu'après administration combinée de réserpine et niamide à des ratte témoins l'adrénaline est libérée de façon très importante et durable puisqu'on en trouve moins,dans les surrénales et le plasma,et beaucoup plus dans les urines. Par contre, si elle est resynthétisée,ce phénomène est lent puisqu'il ne peut maintenir le niveau des stocks surrénaliens.

Normalement, la synthèse des transmetteurs adrénergiques est réglée par un mécanisme de rétroaction,commandé par la dopamine et la noradrénaline au niveau de l'enzyme limitant, la tyrosine hydroxylase (Nagatsu et Col. 1964, Stjarne et Col. 1967). La noradrénaline libérée,comme l'adrénaline,de façon importante est synthétisée, grâce à ce mécanisme, en plus grande quantité puisque ses stocks augmentent dans la surrénale. La différence de comportement entre les stocks de noradrénaline et ceux de l'adrénaline ne peut,à priori,être due à la différence de vitesse d'action de la tyrosine hydroxylase et de la PNMT puisque la tyrosine hydroxylase est l'enzyme limitant de la synthèse de l'adrénaline.

En fait nous avons vu que l'activité de la tyrosine hydroxylase dans les surrénales est stimulée après administration de réserpine (Mueller et Col. 1969 a et b, Thoenen et Col. 1969 a et b). D'autre part le traitement par la réserpine entraîne aussi avec un décalage de 12 h, l'augmentation de l'activité PNMT dans les surrénales chez le Rat (Bhagat et Col. 1971). On peut alors supposer que dans nos conditions expérimentales, ce n'est plus la tyrosine hydroxylase mais la PNMT qui est devenue l'enzyme limitante. Ainsi, la PNMT ne pouvant méthyler la noradrénaline en adrénaline, au fur et à mesure de sa formation, on obtient l'augmentation du taux de noradrénaline surrénalien et la diminution du taux d'adrénaline que nous avons constatées après traitement combiné par la réserpine et le niamide.

Conclusion

Nous venons de voir que l'administration de réserpine et de niamide à la ratte témoin ou agée de 20j p. c. entraîne des modifications des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'AVM, et que ces variation sont différentes, en qualité et en intensité selon que la femelle est gestante ou non. Ces variations de la réponse ne peuvent s'expliquer par une action différente de ces produits sur le métabolisme des catécholamines mais par contre peuvent s'expliquer par des variations du métabolisme des catécholamines dûes à l'environnement hormonal particulier de la femelle au cours de la gestation. L'action de ces substances n'a dans cette optique pas varié, c'est le métabolisme des catécholamines dans sa totalité qui est différent.

II) ACTION DE LA RESERPINE ET DU NIAMIDE SUR LES ACTIVITES ENZYMATIQUES DU CATABOLISME DES CATECHOLAMINES.

1°) Mise au point bibliographique

A) Action de la réserpine : Après traitement par la réserpine, la noradrénaline du pool immédiatement libérable (non lié) est détruite par O-méthylation dans les tissus ou après avoir atteint la circulation générale alors que la noradrénaline plus solidement liée est désaminée (Kopin et Gordon, 1962). D'après Marsden et Col. (1971) et Broch (1974), la réserpine inhibe la MAO et la COMT dans la glande submaxillaire chez le Rat. La COMT est inhibée plus rapidement et moins longtemps que la MAO. Au bout de 24 h les deux activités enzymatiques, bien que réaugmentées, sont encore significativement inférieures aux valeurs témoins. La chute importante, plus rapide de l'activité COMT doit être due à la diminution de son substrat la noradrénaline (Marsden et Col. 1971) qui libérée par la réserpine est métabolisée par la MAO intraneuronale (Kopin, 1964).

B) Action du niamide : Sjoerdsma et Col. (1959) montrent que les inhibiteurs de la MAO, en empêchant la destruction d'un certain nombre d'amines, favorisent leur apparition dans les urines, sous forme conjugée ou sous forme libre (ainsi que nous l'avons vu chapt. II chez la femelle gestante ou témoin).

Les amines, en particulier la noradrénaline, sont alors accumulées dans les tissus, ceci pouvant peut être expliquer la diminution de la réponse sympathique observée après traitement chronique par les IMAO (Day et Rand, 1963). L'inhibition apparente de la libération de noradrénaline - ^{3}H après traitement par les IMAO (Axelrod et Col. 1961) s'explique par la diminution consécutive du taux de renouvellement de la noradrénaline : augmentation des stocks, diminution de la synthèse (Weiner et Alousi, 1966, Neff et Costa, 1966). Nous avons constaté également cette augmentation des stocks de noradrénaline dans les surrénales des femelles pleines ou témoins après traitement par le niamide (chapitre precédent).

D'autre part, d'après Shore (1962) les IMAO inhibent la libération des catécholamines aussi bien que l'activité de l'enzyme de désamination, bien que l'effet primaire de ces drogues soit le blocage de l'activité MAO. C'est bien ce que nous avons constaté dans le plasma de la femelle témoin alors que nous avons observé le contraire chez la femelle gestante de 20jp. c.

3°) Action de traitement combiné : Le principal effet des inhibiteurs de la MAO administrés conjointement à la réserpine est apparemment la protection du transmetteur qui alors ne peut être recapté par les granules ainsi qu'il l'est normalement (Euler et Col. 1971).

Nous avons constaté au cours de chapitres précédents que le métabolisme des catécholamines est modifié chez la femelle gestante ainsi que le pensaient déjà Chesley et Col. (1965), et nous venons de voir que la réponse de la femelle gestante à deux agents pharmacologiques est différente de celle de la femelle témoin. Il nous a paru utile de complèter ce travail par l'étude de l'action de la réserpine et du niamide sur les activités MAO et COMT du foie de Ratte, afin de voir si la réponse varie selon que la femelle est ou non gestante.

2) Résultats

A) MAO : La fig. (49) compare les effets de d'administration individuelle ou combinée de la réserpine et du niamide sur l'activité MAO du foie de ratte témoin ou gestante de 20j p. c.

La réserpine administrée à la dose unique de 2, 5 mg/kg inhibe l'activité MAO de 17 % ($P < 0,05$) chez les rattes témoins et de 21 % ($P < 0,001$) chez les rattes gestantes.

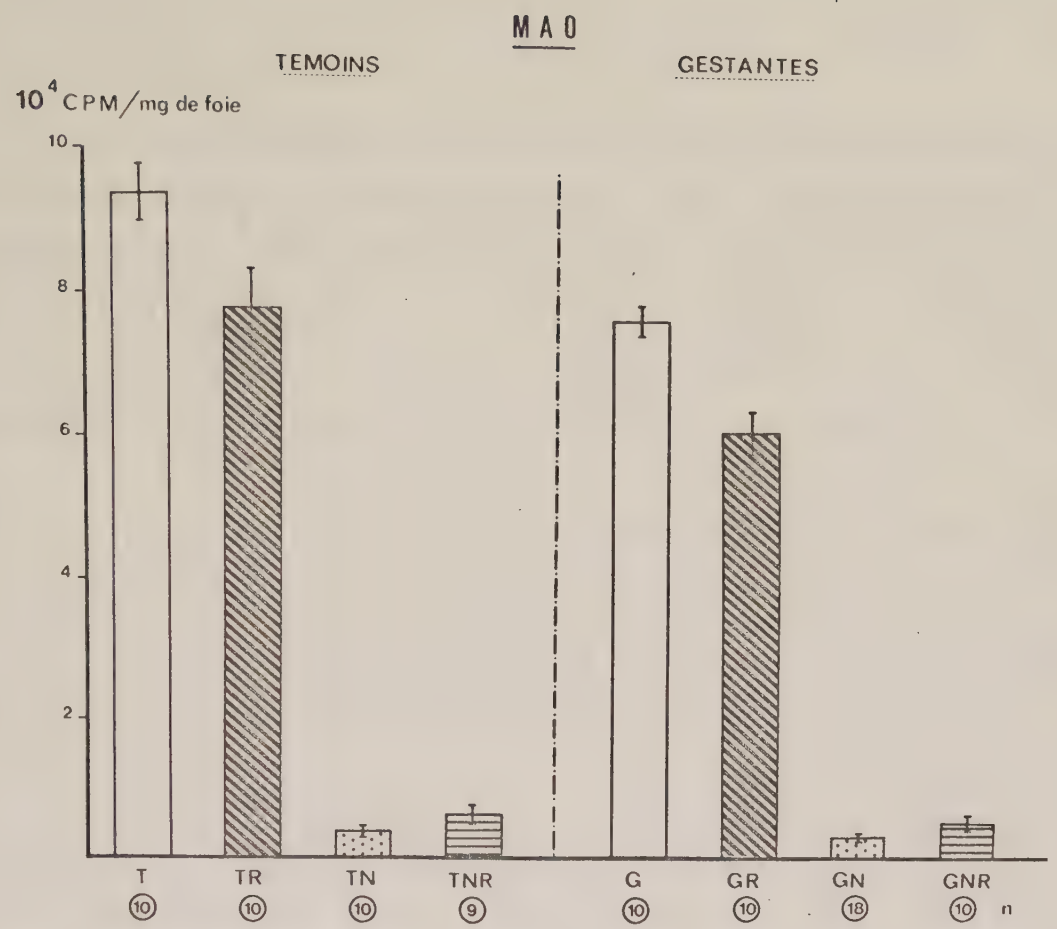


Fig. (49)

Effet de l'administration de réserpine (R), niamide (N) ou de la combinaison réserpine + niamide (RN) sur l'activité MAO du fois de Rattes témoins (T) ou gestantes de 20j p. c. (G).

n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

T	et	TN	$P < 0,001$
T	et	TNR	$P < 0,001$
TR	et	TRN	$P < 0,001$
T	et	TR	$P < 0,05$
TN	et	TNR	$P \leq 0,05$
G	et	GR	$P < 0,001$
G	et	GN	$P < 0,001$
G	et	GNR	$P < 0,001$
GR	et	GNR	$P < 0,001$

L'administration de niamide réduit l'activité MAO de façon sevère et très significative dans les deux groupes de rattes, l'activité MAO résiduelle des femelles témoins n'étant pas significativement différente de celle des rattes gestantes.

Enfin l'administration combinée des deux drogues inhibe de 90 % l'activité MAO dans les deux groupes de rattes. L'activité MAO des femelle témoins ayant reçu du niamide seul est significativement inférieure ($P < 0,05$) à celle des rattes témoins ayant reçu les deux drogues. Au contraire il n'y a aucune différence significative entre l'activité MAO des femelle de 20j p. c. ayant reçu le niamide seul ou le niamide plus la réserpine.

B) COMT : Les actions de la réserpine et du niamide sur l'activité COMT du foie chez la ratte sont illustrées en fig. (50).

Chez les femelles témoins la réserpine inhibe l'activité COMT de 47 % ($P < 0,01$) mais n'a aucun effet sur les femelles gestantes.

Le niamide au contraire a une action inhibitrice plus marquée sur l'activité COMT de la femelle gestante (-40 % $P < 0,001$) que sur celle de la femelle témoin (-22 % N. S.). De plus l'activité COMT résiduelle chez les femelles gestantes est significativement inférieure (-39 % $P < 0,05$) à celle des femelle témoins injectées de niamide.

Enfin l'administration combinée de réserpine et niamide inhibe l'activité MAO chez les femelles témoins (-39 % $P < 0,01$) comme chez les femelles gestantes (-24 % $P < 0,01$), les reliquats d'activité COMT 24 h après l'injection n'étant pas différents selon le type de femelle considéré.

3°) Discussion

Nous constatons d'une façon générale que les activités MAO et COMT du foie chez la ratte témoin ou gestante sont toutes les deux diminuées 24 h après l'administration individuelle ou combinée de réserpine et niamide. Ces résultats sont en accord avec ceux de Marsden et Col. (1971) et Broch (1974) sur les variations des mêmes activités enzymatiques dans les glandes submaxillaires de Rats traités par la réserpine. A notre connaissance, les

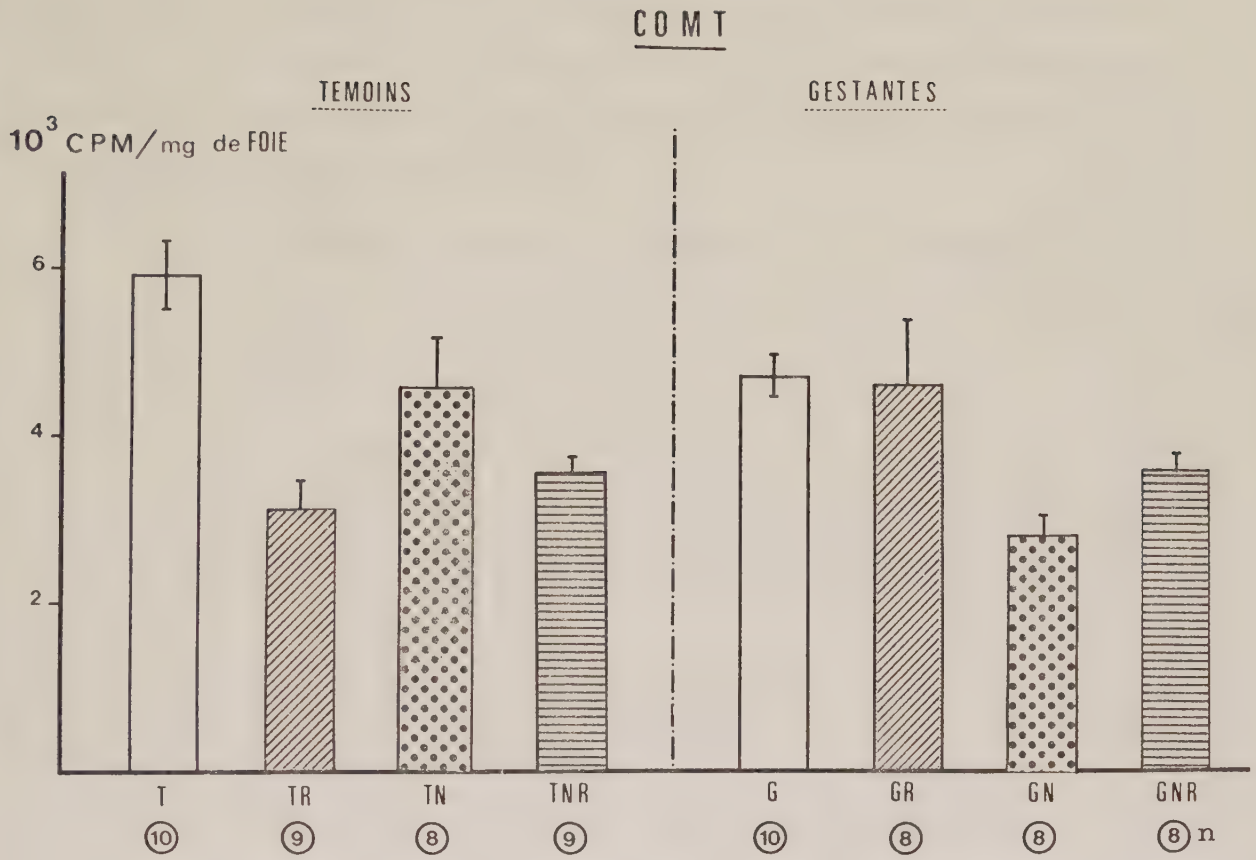


Fig. (50)

Effet de l'administration de réserpine (R), niamide (N) ou de la combinaison réserpine et niamide (NR) sur l'activité COMT du foie de Rattes témoins (T) ou gestantes de 20j p. c. n = Nombre de déterminations.

Analyse statistique

T	et	TR	$P < 0,01$
T	et	TNR	$P < 0,01$
TR	et	TN	$P < 0,05$
G	et	GN	$P < 0,001$
G	et	GNR	$P < 0,01$
GR	et	GN	$P < 0,05$
GN	et	GRN	$P < 0,05$

effets, chez la ratte gestante, d'une injection de niamide seul ou combiné avec la réserpine n'ont jamais été étudiés. Il est possible que l'inhibition observée ne soit pas due à un effet direct sur l'enzyme elle même mais à une action secondaire liée au substrat. En effet Axelrod et Col. (1961) constatent une inhibition de la libération de la noradrénaline-^{3}H après action des IMAO et l'attribuent à une diminution du taux de renouvellement de la noradrénaline. Par ce processus,la COMT a son substrat diminué d'où peut être une réduction de son activité.

A la suite de l'étude de la réserpine et du niamide sur les taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines nous avons émis plusieurs hypothèses.

1°) Le traitement, par la réserpine seule, active peut être les activités MAO et COMT comme il stimule celles de la PNMT et de la tyrosine hydroxylase, et ceci, plus chez la femelle gestante que chez la femelle témoin.

2° a) Le niamide ne provoque pas une augmentation compensatrice de l'activité COMT chez la femelle témoin

b) mais le fait peut être chez la femelle gestante.

3°) Le catabolisme des catécholamines chez la femelle gestante ou non est augmenté après traitement combiné par la réserpine et le niamide.

De toutes ses hypothèses seule la 2eme a) semble vérifiée du moins en ce qui concerne la MAO et la COMT hépatiques.

Sandler et Youdim (1972) ont montré qu'il existe plusieurs formes de MAO dans différents tissus, chaque forme se singularisant par le pH d'activité optimale, la spécificité de substrat, la sensibilité aux inhibiteurs et la chaleur de dénaturation en particulier. De plus Collins et Col. (1972) montrent qu'il existe une variabilité du taux d'inhibition des différentes formes de MAO après traitement par des médicaments in vivo. Parallèlement, Axelrod et Vessell, (1970) trouvent qu'il existe au moins deux formes de COMT différentes et Broch (non-publié, Broch, 1974) signale qu'il en existerait également deux dans la glande salivaire de Rat.

Le foie bien qu'étant un important lieu de dégradation des catécholamines n'est pourtant pas le seul (Axelrod et Tomchick, 1958). Il est possible qu'au niveau du foie, les variations locales des activités MAO et COMT après traitement par la réserpine et le niamide ne puissent expliquer les variations des taux plasmatiques et urinaires des catécholamines qui sont le reflet de ce qui se passe à l'échelle de l'organisme entier.

D'autre part, du fait que toutes nos mesures d'activités enzymatiques représentent les activités globales trouvées dans un organe, pour un type de substrat donné, il est possible que ces résultats masquent des variations indépendantes et opposées des différentes formes de MAO et COMT après injection de la réserpine et du niamide ce qui peut expliquer l'opposition apparente entre les résultats concernant les taux de catécholamines urinaires en particulier et la réponse des activités MAO et COMT à ces deux médicaments.

Enfin ainsi que nous l'avons vu dans la première partie cette variabilité de la réponse des activités MAO et COMT selon que la femelle est gestante ou non est sans doute également lié à l'environnement hormonal différent de la femelle gestante.

CONCLUSION GENERALE

Dans la première partie de ce travail, nous avons mis en évidence l'existence de variations très significatives des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines pendant le dernier tiers de la gestation et la parturition chez la Ratte et la Lapine. Entre 18j et 19j p. c. et juste avant la parturition chez la Ratte, les surrénales libèrent en masse leurs stocks de catécholamines, on constate alors des taux de catécholamines très élevés dans le plasma et l'urine. Au cours de la gestation et de la parturition chez la Ratte se produisent également des variations significatives de l'activités des enzymes de dégradation des catécholamines. Les activités MAO et COMT passent par un minimum à 18j p. c. et au moment de la parturition.

Etant donné le rôle très important, désormais bien établi, des hormones glucocorticoïdes, sur la synthèse, la libération et la dégradation des catécholamines chez l'adulte normal, nous avons pensé, que les vaiations du métabolisme des catécholamines pendant la gestation sont peut-être dues à des variations contemporaines du taux de ce hormones. Il est possible de relier les variations des taux surrénaliens, plasmatiques et urinaires des catécholamines pendant la gestation chez la Ratte, aux variations concomitantes du taux plasmatique des glucocortcoïdes mises en évidence chez la Ratte gestante, par d'autres auteurs.

Par contre, les variations du taux urinaire de l'AVM et celle des activités MAO et COMT du foie au cours de la gestation ne peuvent à priori être attribuées aux même causes et il semble beaucoup plus probable qu'elles soient dues, au moins en partie, aux variations des taux des œstrogènes et des progestatifs au cours de la gestation et de la parturition.

De plus à 18j p. c. et à 21j p. c., quelques heures la dèlivrance, le taux de captation de l'adrénaline-^{3}H exogène, par les tissus, est réduit chez la femelle gestante par rapport à la femelle témoin, comme le sont d'ailleurs les taux de formations de ses catabolites : la métadrénaline-^{3}H et les acides métaboliques-^{3}H. Toutes les variations des paramètres étudiés sont donc en accord avec une augmentation du taux des catécholamines circulantes et une diminution de leur dégradation,à 18j p. c. et à l'approche de

la parturition. Les catécholamines devraient donc à ces deux périodes exercer leurs actions plus éfficacement sur les tissus récepteurs et par exemple agir sur le métabolisme dégradatif du glycogène. On peut expliquer ainsi la baisse de la charge en glycogène que nous avons constaté en particulier dans le foie et le coeur à 18j et juste avant la parturition, moment ou l'utérus fournit un effort puissant et soutenu. On constate en effet un déplacement apparent de la charge en glycogène du foie, vers le coeur à 20j et vers l'utérus à 21j p. c.

Enfin nous avons mis en évidence une variation de la réponse du métabolisme des catécholamines à des agents pharmacologiques pendant la gestation.

En conclusion, nous pouvons dire que tous nos résultats prouvent que chez la femelle gestante le métabolisme des catécholamines est différent de celui de la femelle témoin et que les variations observées doivent être, pour une grande partie, dues à l'environnement hormonal particulier de la femelle gestante. De plus si les variations observées à l'approche de la parturition ne sont pas responsables du déclanchement de la délivrance elles doivent au moins participer à la préparation de cet important phénomène physiologique.

B I B L I O G R A P H I E

ADLER, K. (1930)
Der gewebestoffwechsel der uterusschlumhaut in den verschudenen stadien ihrer biologischen funktion.
Arch. Gynäk. 141 : 306.

AGREN, G., WILANDER, O. et TORPES, E. (1931)
Cyclic changes in the glycogen content of the liver and muscles of rats and mice.
Biochem. J. 25 : 777-785.

ANDEN, N. E. et HENNING, M. (1968)
Effects of reserpine on the urinary excretion and the tissue levels of noradrenaline in the rat..
Acta Physiol. Scand. 72 : 134-138.

ANTON, A. H. et SAYRE, D. F. (1962)
A study of the factors affecting the aluminium oxide -trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 138 : 360-375.

ASSALI, N. S., GARST, J. B. et VOSKIAN, J. (1955)
Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids in normal and toxaemic pregnancies.
J. Lab. Clin. Med. 46 : 385-390.

AXELROD, J. (1959)
Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines.
Physiol. Rev. 39 : 751-776.

AXELROD, J. (1962)
Catechol-O-methyltransferase in rat liver. Dans : Methods in Enzymology."Eds. Colowick, S. P. et Kaplan, N. O."Academic Press (Lond.) Vol. 5. p. 748-751.

AXELROD, J. (1965)
The metabolism, storage and release of catecholamines..
Rec. Progr. Horm. Res. 21 : 597-619.

AXELROD, J. (1968)
Hormones and electrolytes in the regulation of catecholamine metabolism.Dans: Adrenergic Neurotransmission. "Eds. Wolstenholme, G. E. W. et O'Connor, M". J. A. Churchill Ltd. Study Group. 33 : p. 76-94.

AXELROD, J. et TOMCHICK, R. (1958)
Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols.
J. Biol. Chem. 233 : 702-705.

AXELROD, J. et TOMCHICK, R. (1960)
Increased rate of metabolism of epinephrine by sympathomimetic amines.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130 : 367-369.

AXELROD, J. et INSCOE, J. K. (1963)
The uptake and binding of circulating serotonin and the effect of drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 141 : 161-165.

AXELROD, J. et VESELL, E. S. (1970)
Heterogeneity of N- and O- methyltransferases.
Mol. Pharmacol. 6 : 78-84.

AXELROD, J., WEIL-MALHERBE, H. et TOMCHICK, R. (1959) a
The physiological disposition of ^{3}H-epinephrine and its metabolite metanephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 127 : 251-256.

AXELROD, J., ALBERS, W. et CLEMENTE, C. D. (1959) b
Distribution of catechol-O-methyltransferase in the nervous system and other tissues.
J. Neurochem. 5 : 68-72.

AXELROD, J., WHITBY, L. G. et HERTTING, G. (1961) a
Effects of psychotropic drugs on the uptake of ^{3}H-norepinephrine by tissues.
Science 133 : 383-384.

AXELROD, J., HERTTING, G. et PATRICK, R. W. (1961)
Inhibition of ^{3}H-norepinephrine released by monoamine oxidase inhibitors.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 134 : 325-328.

BALL, P., KNUPPEN, M., HAUPT, H. et BREUER, H. (1972)
Studies on the methylation of catechol-oestrogens, catecholamines and other catechols by the catechol-O-methyltransferase of human liver.
J. Clin. Endocr. Metab. 34 : 336-346.

BARLOW, S. M., MORRISON, P. J. et SULLIVAN, F. M. (1974)
Plasma corticosterone levels during pregnancy in the mouse. The relative contributions of the adrenal glands and fœto-placental units.
J. Endocr. 60 : 473-483.

BELING, G. G. (1971)
Oestrogens. Dans : Endocrinology of Pregnancy. "Eds. Fuchs, F. et Klopper, A." Harper et Row. (Lond). p. 32.

BERTLER, A., CARLSSON, A. et ROSENGREN, E. (1956)
Release by reserpine of catecholamines from rabbit heart.
Naturwissenschaften 22 : 251

BERTLER, A., CARLSSON, A. et ROSENGREN, E. (1958)
A method for the fluorometric determination of adrenaline and noradrenaline in tissues.
Acta Physiol. Scand. 44 : 273-292.

BERTLER, A., CARLSSON, A., LINDQVIST, M. et MAGNUSSON, T. (1958)
On the catecholamine levels in blood plasma after stimulation of the sympathoadrenal system.
Experientia (Bâle) 14 : 184.

BERTLER, A., HILLARP, N. A. et ROSENGREN, E. (1961)
Effects of reserpine on the storage of new formed catecholamines in the adrenal medulla.
Acta Physiol. Scand. 52 : 44-48.

BHAGAT, B., BURKE, W. J. et DAVIS, J. W. (1971)
Effects of reserpine on the activity of adrenal enzymes involved in the synthesis of adrenaline.
Brit. J. Pharmacol. 43 : 819

BILLEWICK-STANKIEWICZ, J. et AMBROZIAK, T. (1965)
Adrenaline oxidase of blood plasma. II. In vivo effects of hormones.
Acta Physiol. Pol. 16 : 689-694.

BIRKE, G., GEMZELL, C. A., PLAUTIN, L. O. et ROBBE, H. (1958)
Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids and urinary excretion pattern of ketosteroids in normal pregnancy.
Acta Endocr. (Kbh) 27 : 389-402.

BISCARDI, A. M., CARPI, A. et ORSINGHER, O. A. (1964)
Urinary excretion of catecholamines in the rat after their liberation by reserpine or dexamphetamine.
Brit. J. Pharmacol. 23 : 529-539.

BITMAN, J., CECIL, H. C., MENCH, M. L. et WRENN, T. R. (1965)
Kinetics of in vivo glycogen synthesis in the estrogen-stimulated rat uterus.
Endocrinology 76 : 63-69.

BLOOM, G., EULER, U. S. Von. et FRANKENHAEUSER, M (1963)
Catecholamine excretion and personality traits in para-troop trainees.
Acta Physiol. Scand. 58 : 77-89.

BO, W. J. et ATKINSON, W. B. (1952)
Histochemical studies on glycogen disposition in the uterus of rat. I. In intact cyclic animals and in castrates treated with hormones.
Anat. Res. 113 : 91-100.

BO, W. J. et ATKINSON, W. B. (1953)
Histochemical studies on glycogen disposition in the uterus of the rat. III. Effect of starvation.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 83 : 405-407.

BO, W. J., MARASPIN, L. E. et SMITH, M. S. (1967)
Glycogen synthetase activity in rat uterus.
J. Endocr. 38 : 33-37.

BOCKMAN, E. L., MEYER, D. K. et PURDY, F. A. (1971)
Synthesis of cardiac glycogen in relation to its 24 hour rhythm in rats.
Amer. J. Physiol. 221 : 383-387.

BOETTINGER, E. G. (1946)
Changes in the glycogen and water content of the rat uterus.
J. Cell. Comp. Physiol. 27 : 9-14.

BORCHARDT, R. T. (1974)
A rapid spectrophotometric assay for catechol-O-methyltransferase.
Anal. Biochem. 58 : 382-389.

BOSU, W. T. K., JOHNSSON, E. D. B. et GEMZELL, C. (1973)
Patterns of circulating oestrone, oestradiol-17 β and progesterone during pregnancy in the rhesus monkey.
Acta Endocr. (Kbh) 74 : 743-755.

BOYLE, A., GANNON, D. et HINGERTY, D. (1973)
Sympathoadrenal response to stress.
J. Irish Med. Assoc. 66 : 699-704.

BRAIN, P. E. et NOWELL, N. W. (1970)
Adrenal function in pregnant and lactating mice.
J. Endocr. 48 : 17-18.

BROCH, O. J. (1974)
Effect of reserpine on catechol-O-methyltransferase in rat submaxillary gland.
J. Pharm. et Pharmacol. 26 : 375-377.

BRUNDIN, J. et ENGSTRÖM, L. (1961)
Urinary excretion of free catecholamines during spontaneous and ocytocin induced labor.
Obstet. Gynecol. 17 : 99

BUDNICK, I. S., LEIKEN, S. et HOECK, L. E. (1955)
Effect in the new born infant of reserpine administered antepartum.
Amer. J. Dis. Child. 90 : 286-289.

BURN, J. H. (1932)
The action of tyramine and ephedrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 46 : 75-95.

BURN, G. P. (1953)
Urinary excretion of the pressor amines in relation to phaeochromocytoma.
Brit. Med. J. 1 : 697-699.

BYGDEMAN, S. (1963)
Adrenergic Neurotransmission. Dans : Comparative Endocrinology "Eds. Euler, U. S. Von et Heller, H." Academic Press (Lond). p. 231.

CALLINGHAM, B. A. et DELLA-CORTE, L. (1972)
The influence of growth and adrenalectomy upon some rat heart enzymes.
Brit. J. Pharmacol. 46 : 530-531.

CANTONI, G. L. (1951)
Methylation of nicotinamide with a soluble enzyme system from rat liver.
J. Biol. Chem. 189 : 203-216.

CARLSSON, A. et HILLARP, N. A. (1956)
Release of adrenaline from the adrenal medulla of rabbits produced by reserpine.
Fysiogr. Sallsk. Lund. Forh. 26 : 8.

CARLSSON, A., ROSENGREN, E., BERTLER, A. et NILSSON, J. (1957)
Effects of reserpine on the metabolism of catecholamines.
Dans : Psychotropic Drugs. "Eds. Garattini, S. et Ghetti, V." Elsevier Publ. Co. (Amsterdam). p. 363-372.

CARLSSON, A., BOJE-RASMUSSEN, E. et KRISTJANSEN, P. (1959)
The urinary excretion of adrenaline and noradrenaline by schizophrenic patients during reserpine treatments.
J. Neurochem. 4 : 318-320.

CARLSSON, A., FALCK, B. et HILLARP, N. A. (1962)
Cellular localization of brain monoamines.
Acta Physiol. Scand. 56 : Suppl. 196. 1.

CASTREN, O. (1963)
Urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in late, normal and toxaemic pregnancy.
Acta Pharmacol. (Kbh) 20 : Suppl. 2.

CAVANAUGH, M. J. et ZELLER, E. A. (1967)
Influence of sex hormones on succinic dehydrogenase (SUD) and monoamine oxidase (MAO) in various mice organs.
Fed. Proc. 26 : 814.

CELANDER, O. (1954)
The range of control excercised by the sympathicoadrenal system.
Acta Physiol. Scand. 32 : Suppl. 116.

CELANDER, O. et MELANDER, S. (1955)
Elimination of adrenaline and noradrenaline from the circulating blood.
Nature (Lond) 176 : 973-974.

CHA, K. S., LEE, W. C., RUDZICK, A. et MILLER, J. W. (1965)
Comparison of catecholamine concentrations of uteri from several species and the alterations which occur during pregnancy.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 148 : 9-13.

CHALLIS, J. R. G., HEAP, R. B. et ILLINGWORTH, W. V. (1971)
Concentrations of oestrogens and progesterone in the plasma of non-pregnant, pregnant and lactating guinea pig.
J. Endocr. 51 : 333-345.

CHALLIS, J. R. G. et ILLINGWORTH, D. V. (1972)
Oestrogens in the pregnant guinea pig.
J. Reprod. Fert. 31 : 504-505.

CHALLIS, J. R. G., DAVIES, I. J. et RYAN, K. J. (1973)
The concentrations of progesterone, estrone and oestradiol-17 β in the plasma of pregnant rabbits.
Endocrinology 93 : 971-976.

CHESLEY, L. C., TALLEDO, E., BOHLER, C. S. et ZUSPAN, F. (1965)
Vascular reactivity to angiotension II and norepinephrine in pregnant and non-pregnant women.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 91 : 837-842.

CLARK, K. I. (1953)
The effect of cortisone upon protein synthesis.
J. Biol. Chem. 200 : 69-76.

COHEN, G. et GOLDENBERG, M. (1957)
The simultaneous fluorometric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma.
J. Neurochem. 2 : 58-71.

COHEN, M., STEIFEL, M., REDDY, W. J. et LAIDLAW, J. C. (1958)
The secretion and disposition of cortisol during pregnancy.
J. Clin. Endocr. Metab. 18 : 1076-1092

COHEN, S., BITENSKY, L., CHAYEN, J., CUNNINGHAM, G. J. et RUSSELL, J. K. (1964)
Histochemical studies on the human endometrium.
Lancet 11 : 56-59.

COHEN, S., BITENSKY, L. et CHEYEN, J. (1965)
The study of monoamine oxidase activity by histochemical procedures.
Biochem. Pharmacol. 14 : 223-226.

COHN, C. K. et AXELROD, J. (1971)
Effect of oestradiol on catechol-O-methyltransferase activity in rat liver.
Life Science 10 : 1351.

COLLINS, G. G. S. et SOUTHGATE, J. (1970)
The effect of progesterone and oestradiol on rat uterine monoamine oxidase activity.
Biochem. J. 117 : 38

COLLINS, G. G. S., PRYSE-DAVIES, J., SANDLER, M. et SOUTHGATE, J. (1970)
Effect of pre-treatment with oestradiol, progesterone and dopa on monoamine oxidase activity in the rat.
Nature (Lond) 226 : 642-643.

COLLINS, G. G. S., YOUDIM, M. B. H. et SANDLER, M. (1972)
Multiple forms of monoamine oxidase : Comparison of in vitro and in vivo inhibition patterns.
Biochem. Pharmacol. 21 : 1995-1998.

COMLINE, R. S. et SILVER, M. (1972)
The composition of fœtal and maternal blood during parturition in the ewe.
J. Physiol. (Lond) 222 : 233-256.

CONNELIAN, T. P. et GODFREY, J. M. (1964)
The routine determination of urinary 4, hydroxy, 3-methoxy mandelic acid.
Clin. Chim. Acta. 9 : 410-412.

CONTRACTOR, S. T., JONES, J. J., LEE, J. et MORRIS, N. F. (1968)
The response of the human myometrium to 5-hydroxy tryptamine (5-HT) and ocytocin (syntocinon) and its monoamine oxidase activity during gestation.
J. Physiol. (Lond) 195 : 16-17.

CORI, C. F. (1931)
Mammalian carbohydrate metabolism.
Physiol. Rev. 11 : 143-275.

CORI, C. F. (1940)
Glycogen breakdown and synthesis in animal tissues.
Endocrinology 26 : 285-296

COUPLAND, R. E. (1958)
Strain sensitivity of albino rats to reserpine.
Nature (Lond) 181 : 930-931.

CREASY, N. H. (1956)
Factors which interfere in the manometric assay of monoamine oxidase.
Biochem. J. 64 : 178-183.

CREVELING, C. R. N., MORRIS, H., SHIMIZU, H., ONG, H. H. et DALY, J. (1972)
Catechol-O-methyltransferase IV. Factors effecting m and p methylation of substituted catechols.
Mol. Pharmacol. 8 : 398-409.

CROUT, J. R. (1961) a
Effect of inhibiting both catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase on cardiovascular responses.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 108 : 482-484.

CROUT, J. R. (1961) b
Catecholamines in urine. Dans : Standard Methods in Clinical Chemistry." Eds. Saligson, D." Academic Press (N. Y). Vol. III. p. 62.

CSAPO, A. I. et WIEST, W. G. (1969)
An examination of the quantitative relationship between progesterone and the maintenance of pregnancy.
Endocrinology 85 : 735-746.

CURRY, D. M. et BEATON, G. M. (1958)
Cortisone resistence in pregnant rats.
Endocrinology 63 : 1955-1961.

DANFORTH, W. H. et HEIMREICH, E. (1964)
Regulation of glycolysis in muscle. I. The conversion of phosphorylase b to phosphorylase a in frog sartorius muscle.
J. Biol. Chem. 239 : 3133-3138.

DAWES, G. S., MOTT, J. C. et SHELLEY, H. J. (1959)
The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in fœtal lambs and new born animals during anoxia.
J. Physiol. (Lond) 146 : 516-538.

DAY, M. D. et RAND, M. J. (1963)
Tachyphylaxis to some sympathiomimetic amines in relation to monoamine oxidase.
Brit. J. Pharmacol. 21 : 84-96.

DE JONGH, D. K. et PROOSDIJ-HARTZEMA, E. G. (1958)
Augmentation of blood pressure in rabbits by reserpine.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerland. 7 : 364-365.

DENGLER, H. J., SPIEGEL, H. E. et TITUS, E. O. (1961)
Effects of drugs on uptake of isotopic norepinephrine.
Nature (Lond) 191 : 816-817.

DESMOND, M. M., ROGERS, S. F., LINDLEY, J. E. et MAYER, S. H. (1957)
Management of toxaemia of pregnancy with reserpine.
Obstet. Gynecol. (N. Y.) 10 : 140-145.

DE SCHAEPDRYVER, A. F. et KRISHNER, N. (1961)
Metabolism of DL-adrenaline 2 ^{14}C in the cat. II. Tissue metabolism.
Arch. Int. Pharmacod. Ther. 131 : 433-449.

DE SCHAEPDRYVER, A. F., DE PREZIOSI, P. et STRICHT, J. (1959)
Urinary adrenaline and noradrenaline output after medullo-adrenalectomy in dogs.
Arch. Int. Pharmacod. Ther. 121 : p. 468.

DOMANY, S., SKELELY, J. et TOTH, K. (1967)
Metabolism of normal and pathological human endometrium.
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 32 : 123.

(1968)
Epinephrine, norepinephrine and related compounds. Dans : Methods in Hormone Research." Eds. Dorfman, R. I. "Academic Press (N. Y) p. 383-410.

ELLIS, S. (1956)
The metabolic effects of epinephrine and related amines.
Pharmacol. Rev. 8 : 485-562.

ERANKO, O. et HOPSU, V. (1958)
Effects of reserpine on the histochemistry and content of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat and the mouse.
Endocrinology 62 : 15-23.

EULER, U. S. VON. (1946)
A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (a sympathin and its relations to adrenaline and noradrenaline).
Acta Physiol. Scand. 12 : p. 73.

EULER, U. S. VON. (1949)
Noradrenaline in the suprarenal medulla.
Nature (Lond) 163 : p. 642

EULER, U. S. VON. (1952)
Some aspects of the clinical physiology of noradrenaline.
J. Clin. Lab. Invest. 4 : 254-262.

EULER, U. S. VON. (1956)
Noradrenaline. " Ed. PITTS, R. F." C. C. Thomas, Springfield, Ill. p. 382.

EULER, U. S. VON. (1956)
The catecholamine content of various organs of the cat after injections and infusions of adrenaline and noradrenaline.
Circ. Res. 4 : 647-652.

EULER, U. S. VON. (1969)
Biochemistry of Exercise. "Ed. Poortman, J. R." Karger, (Basel).

EULER, U. S. VON. (1971)
Adrenergic Neurotransmitter Functions. Dans : Les Prix Nobel. Kungl. Boktr. Sthml.p. 209-218.

EULER, U. S. VON, FRANKSSON, E. et HELLSTROM, J. (1954)
Adrenaline and noradrenaline output in urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man.
Acta Physiol. Scand. 31 : 1.

EULER, U. S. VON., et FLODING, I. (1955)
Fluorometric estimation of noradrenaline and adrenaline in urine.
Acta Physiol. Scand. 33 : Suppl. 118 p. 57.

EULER, U. S. VON., et ORWEN, I. (1955)
Preparation of extracts of urine and organs for estimation of free and conjugated noradrenaline and adrenaline.
Acta Physiol. Scand. 33 : Suppl. 118 p. 1-9.

EULER, U. S. VON, et LISHAJKO, F. (1959)
The estimation of catecholamines in urine.
Acta Physiol. Scand. 45 : 122-132.

EULER, U. S. VON. et LISHAJKO, F. (1961)
Improved technique for fluorometric estimation of catecholamines.
Acta Physiol. Scand. 51 : 348-355.

EULER, U. S. VON. et LISHAJKO, F. (1967)
Reuptake and net uptake of NA in adrenergic nerve granules with a note on the affinity for L and D isomers.
Acta Physiol. Scand. 71 : 151-162.

EULER, U. S. VON., BYGDEMAN, S. er PERSSON, N. A. (1971)
Interaction of reserpine and monoamine oxidase inhibitors on adrenergic neurotransmitter release.
Biochem. Biolog. Speument. 9 : 215-220.

FAJER, A. B., HOLZBAUER, M. et NEWPORT, H. M. (1971)
The contribution of the adrenal gland to the total amount of progesterone produced in female rat.
J. Physiol. (Lond) 214 : 115-126.

FALCK, B. (1962)
Observations of the possibilities of cellular localization of monoamines by a fluorescence method.
Acta Physiol. Scand. 56 : Suppl. 197 p. 1.

FALCK, B. et OWMAN, C. (1966)
Histochemistry of monoaminergic mechanisms in peripheral neurons. Dans : Mechanisms of Release of Biogenic Amines. "Eds. Euler, U. S. Von., Rossell, S. et Uvnas, B." Pergamon Press (Oxford). p. 59.

FALCK, B., BRUNDIN, J. et WIRSEN, C. (1964)
Adrenergic nerve terminals in the human fallopian tubes examined by fluorescence microscopy.
Acta Physiol. Scand. 61 : 585.

FEDER, H. H. et RUF, K. B. (1969)
Stimulation of progesterone release and oestrous behaviour by ACTH ovariectomized rodents.
Endocrinology 84 : 171-174.

FISHER, R. A. (1947)
Les méthodes statistiques adaptées à la recherche scientifique.
Presses Universitaires de France. p. 324.

FRIEND, G., ZILELY, M. S., HAMILIN, J. R. et REUTTER, F. W. (1958)
The effect of iproniazid on the inactivation of norepinephrine in the human.
J. Clin. Psychopath. Psychother. 19 : 61-68.

FUCHS, F. et KLOPPER, A. (1971)
Endocrinology of Pregnancy." Eds. Fuchs, F. et Klopper, A." Harper et Row (Lond).

GADDUM, J. H., KRIVOY, W. A. et LAVERTY, G. (1958)
The action of reserpine on the excretion of adrenaline and noradrenaline.
J. Neurochem. 2 : 249-253.

GAFFNEY, T. E., BURKET, R. L. et WARONKOW, S. (1965)
Catecholamine content of the pregnant and non-pregnant human uterus.
Obstet. Gynecol. 25 : p. 340.

GILLESPIE, J. (1966)
Tissue binding of noradrenaline.
Proc. Royal Soc. Biol. 166 : p. 1.

GLAVIANO, V. V., BASS, N. et NYKIEL, F. (1960)
Adrenal medullary secretion of epinephrine and norepinephrine in dogs subjected to hemorrhagic hypotension.
Circ. Res. 8 : 564-571.

GODEFROY, F. (1964)
Influence du jeûne sur la teneur en adrénaline et en noradrénaline de surrénales et de l'urine.
C. R. Soc. Biol. 158 : 693-696.

GOLDENBERG, M., SERLIN, I. , EDWARDS, T. et RAPPORT, M. M. (1954)
Chemical secreening methods for the diagnosis of pheochromocytoma. I. Norepinephrine and epinephrine in human urine.
Amer. J. Med. 16 : 310-327.

GOODALL, Mc C. et DIDDLE, A. W. (1971)
Epinephrine and norepinephrine in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 111 : 896-904.

GRAHAM, G., SLEIGH, M. J. et BOLT, A. G. (1972)
Measurements of monoamine oxidase activity using ^{14}C-tryptamine.
J. Pharmac. et Pharmacol. 24 : 909-911.

GRANT, E. G. G. et PRYSE-DAVIES, J. (1968)
Effect of oral contraceptives on depressive mode change and on endometrial monoamine oxidase and phosphotase.
Brit. Med. J. 3 : 770-780.

GREEN, R. D. et MILLER, J. W. (1966)
Catecholamine concentrations : Changes in plasma of rats during oestrus cycle and pregnancy.
Science 151 : 825-826.

GREENMAN, D. L. et ZARROW, M. X. (1961)
Steroids and carbohydrate metabolism in the domestic bird.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 106 : 459-462.

GREENSTREET, R. A. et FOTHERBY, K. (1973)
Carbohydrate metabolism in the rat uterus during early pregnancy.
Ster. Lip. Res. 4 : 48-64.

HACKL, H. (1970)
Studien des in vitro-glucoses toffwechsels humaner Endometrien mit rücksicht auf den normalen und artifiziellen Zyklus.
Academic Dissertation (Lund Univ.)

HAGERMAN, D. D. et VILLEE, C. A. (1953)
Effects of the menstrual cycle on the metabolism of human endometrium.
Endocrinology 53 : 667.

HAGGENDAL, J. (1963)
An improved method for fluorometric determination of small amounts of adrenaline and noradrenaline in plasma and tissues.
Acta Physiol. Scand. 59 : 242-254.

HAGGENDAL, J. et DAHLSTROM, A. (1971)
The recovery of noradrenaline in adrenergic nerve terminals of the rat after reserpine treatment.
J. Pharm. et Pharmacol. 23 : 81-89.

HALBERG, F., ALBRECHT, P. G. et BARNUMJ, C. B. (1960)
Phase shifting of liver glycogen rhythm in intact mice.
Amer. J. Physiol. 199 : 400-402.

HAKANSON, R. et MOLLER, H. (1963)
Dopa-decarboxylase activity in the skin.
Acta Dermat. Venercol. 43 : p. 485.

HAMBERGER, B., MALMFORS, T., NORBERG, K. A. et SACHS, C. (1964)
Uptake and accumulation of catecholamines in peripheral adrenergic neurons of reserpinized animals, studied with a histochemical method.
Biochem. Pharmacol. 13 : 841-844.

HENNING, H. (1965)
Urinary excretion of catecholamines after reserpine treatment.
Acta Physiol. Scand. 68 : Suppl. 277 .

HERRERA, E., KNOPP, R. H. et FREINKEL, N. (1969)
Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat.
J. Clin. Invest. 48 : 2260-2272.

HERTTING, G. et LABROSSE, E. H. (1962)
Biliary and urinary excretion of metabolites of 7-^{3}H-epinephrine in the rat.
J. Biol. Chem. 237 : 2291-2295.

HERTTING, G., AXELROD, J. et WHITBY, L. G. (1961)
Effect of drugs on the uptake and metabolism of ^{3}H-norepinephrine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 134 : 146-153.

HILLIARD, J., SCARAMUZZI, R. J., PENARDI, R. et SAWYER, C. H. (1973)
Progesterone, estradiol and testosterone levels in ovarien venous blood of pregnant rabbits.
Endocrinology 93 : 1235-1238.

HIMMS-HAGEN, J. (1972)
Effects of catecholamines on metabolism. Dans : Handbook of Experimental Pharmacology. "Eds. Blaschko, H. et Muscholl, E." Springer Verlag (Berlin). p. 363-441.

HO, B. G. (1972)
Monoamine oxidase inhibitors.
J. Pharmaceut. Sci. 61 : 821-837.

HOCHULI, E., KASER, O. A. et BURGER, M. (1956)
Adrenalin und noradrenalin-bestimmungen im Blut plasma unter der Geburt.
Experientia 12 : 356.

HOLZBAUER, M. et YOUDIM, M. B. H. (1973)
The oestrous cycle and monoamine oxidase activity.
Brit. J. Pharmacol. 48 : 600-608.

HOOPES, P. C., BO, W. J. et KRUEGER, W. A. (1974)
Circadian rhythm of glycogen in the immature rat uterus: Effects of oestrogens administration.
Amer. J. Anat. 131 : 431-435.

HORITA, A. (1958)
A vasopressor response to reserpine in the cocainized dog.
J. Pharmacol. Exp. Pharmacod. 174 : 135-143.

HUGGETT, A. S. G. et NIXON, D. A. (1957)
Enzymic determination of blood glucose.
Biochem. J. 66 : 12.

HUGHES, E. C., NESS, A. W. VAN. et LLOYD, C. W. (1950)
The nutritionnel value of the endometrium implantation and in habitual abortion.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 59 : 1259.

HUGHES, E. C., JACOBS, R. D., RUBULIS, A. et HUSNEY, R. M. (1963)
Carbohydrate pathways of the endometrium. Effects on ovular growth.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 85 : 594.

HUGHES, E. C., JACOBS, R. D. et RUBULIS, A. (1954)
Effects of treatment for sterility and abortion upon the carbohydrate pathways of the endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 89 : 59.

IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MORIMOTO, M., YAWATA, M. et FUKASE, M. (1968)
Increased plasma levels of growth hormone during infusion of propanolol.
J. Clin. Endocr. Metab. 28 : 1079-1080.

INGLE, D. J. et NEZAMIS, J. E. (1950)
The effect of epinephrine upon the glucose tolerance and work performance of the evicerate rat.
Endocrinology 46 : 14-20.

ISRAEL, S. L., SELIGSON, H. T., STROUP, E. et SELIGSON, D. I. (1959)
Epinephrine and norepinephrine in pregnancy and labor.
Obstet. Gynecol. 14 : 68.

IVERSEN, L. L. (1965)
The inhibition of noradrenaline uptake by drugs.
Adv. Drug Res. 2 : 5-23.

IVERSEN, L. L. (1967)a
The storage and uptake of noradrenaline in sympathetic nerves.
Cambridge University Thesis. p. 136.

IVERSEN, L. L. (1967) b
Inhibition of catecholamine uptake by steroids in the isolated rat heart.
Brit. J. Pharmacol. 40 : 528-530.

IVERSEN, L. L. et WHITBY, L. G. (1962)
Retention of injected catecholamines by the mouse.
Brit. J. Pharmacol. 19 : 355-364.

JAYLE, M. F. et PASQUALINI, J. R. (1965)
Metabolism of adrenocortical hormones in the course of human pregnancy. Dans : Hormonology of Human Pregnancy. "Eds. Jayle, M. F". Pergamon Press (Oxford) p. 127-154.

JEGO, P., LESCOAT, G. et MANIEY, J. (1971)
Influence de la gestation sur la reponse du complexe hypothalamo-hypophyso-surrénalien aux agressions.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 272 : 1133-1136.

JOH, T. H., GEJHMAN, C. et REIS, D. (1973)
Immuno-chemical demonstration of increased accumulation of tyrosine hydroxylase protein in sympathetic ganglia and adrenal medulla elicited by reserpine.
Proc. Natn. Acad. Sci. (USA) 70 : 2767-2771.

JOHNSSON, G. E. (1963)
The effect of cold exposure on the catecholamine excretion of adrenalectomized rats treated with reserpine.
Acta Physiol. Scand. 59 : 438-444.

JOHNSSON, G., HAMBERGER, B., MALMFORS, T. et SACHS, C. (1969)
Uptake and accumulation of ^{3}H-noradrenaline in adrenergic nerves of rat iris. Effect of reserpine, monoamine oxidase and TH inhibitors.
Europ. J. Pharmacol. 8 : 58-72.

KAMBERI, I. A. et KOBAYASHI, Y. (1970)
Monoamine oxidase activity in the hypothalamus and various other brain areas and in some endocrine glands of the rat during oestrous cycle.
J. Neurochem. 17 : 260-268.

KAMOUN, A. (1970) a
Activité cortico-surrénale au cours de la gestation, de la lactation et du développement pré et post-natal chez le Rat. I. Concentration et cinétique de la disparition de la corticostérone.
J. Physiol. (Paris) 62 : 5-32.

KAMOUN, A. (1970) b
Activité corticosurrénale au cours de la gestation, de la lactation et du développement pré et post-natal chez le Rat. II. Régulation de la activité corticotrope hypophysaire dans les conditions normales et au cours de l'agression.
J. Physiol. (Paris) 62 : 33.

KIRSHNER, N. (1962)
Uptake of catecholamines by a particulate fraction of the adrenal medulla.
J. Biol. Chem. 237 : 2311-2317.

KLAIBER, E. L., BROVERMAN, D. M. et KOBAYASHI, Y. (1967)
Automatisation cognitive style androgens and monoamine oxidase.
Psychopharmacology 11 : 320.

KNOBIL, E. et BRIGGS, T. N. (1955)
Fetal-maternal endocrine interrelations : hypophyseal adrenal system.
Endocrinology 57 : 147.

KOPIN, I. J. (1964)
Storage and metabolism of catecholamines : The role of monoamine oxidase.
Pharmacol. Rev. 16 : 179-191.

KOPIN, I. J. (1966)
MAO Inhibitors.
Proc. 3rd Int. Pharmacol. Meeting. Pergamon Press (Oxford) p. 83.

KOPIN, I. J. et GORDON, E. K. (1962)
Metabolism of norepinephrine ^{3}H-released by tyramine and reserpine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 138 : 351-359.

KOPIN, I. J. et GORDON, E. K. (1963)
Metabolism of administered and drug released norepinephrine 7-^{3}H in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 140 : 207-216.

KOPIN, I. J. et WURTMAN, R. J. (1963)
Flow of uterine blood in the oestrous cycle.
Nature (Lond) 199 : 386-387.

KOPIN, I. J., AXELROD, J. et GORDON, E. K. (1961)
The metabolic fate of ^{3}H-epinephrine and ^{14}C-metanephrine in the rat.
J. Biol. Chem. 236 : 2109-2113.

KOPIN, I. J., HERTTING, G. et GORDON, E. K. (1962)
Fate of norepinephrine-^{3}H in the isolated perfused rat heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 138 : 34-40.

KOVACIC, B. et ROBINSON, R. L. (1965)
The effect of reserpine on catecholamine levels in the gravid rat and its offsprings.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 152 : 37-41.

LABROSSE, E. H., AXELROD, J., KOPIN, I. J. et KETY, S. S. (1961)
Metabolism of 7-^{3}H-epinephrine d, bitartrate in normal young man.
J. Clin. Invest. 40 : 253-260;

LAU, C., LIAO, L. et PETROPOULOS, E. A. (1971)
Effects of stress imposed during gestation on corticosterone levels in pregnant rats and their offsprings.
Environment. Physiol. 1 : 164-170.

LUND, A. (1949)
Fluorometric determination of adrenaline in blood. I. II. III.
Acta Pharmacol. Tox. 5 : 75-247.

MALMEJAC, J., BIANCHI, M et BOITEAU, H. (1956)
Sur la sécretion "physiologique" des amines hypertensives par la medullo-surrénale. Difficultés d'appréciation.
C. R. Soc. Biol. 150 : 1940-1944.

MANN, L. I., PRICHARD, J. W. et SYMMES, D. (1970)a
Effect of glucose loading on foetal response to hypoxia.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 107 : 610.

MANN, L. I., PRICHARD, J. W. et SYMMES, D. (1970)b
EEG, ECG and acid base observations during acute foetal hypoxia.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 106 : 39.

MANGER, W. M., WAKIM, K. G. et BOLLMAN, J. L. (1959)
Chemical Quantitation of Epinephrine and Norepinephrine in Plasma. C. C. Thomas (Springfield, Ill).

MANGAN, G. F. et MASSON, J. W. (1958)
Fluorometric measurements of exogenous and endogenous epinephrine and norepinephrine in peripheral blood.
J. Physiol. (Lond) 194 : 476

MARSDEN, C. A., BROCH, O. J. et GULDBERG, H. C. (1971)
Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activities in rat submaxillary gland. Effects of ligation, sympathectomy and some drugs.
Europ. J. Pharmacol. 15 : 335-342.

MELICHAR, B. et SALAJKA, E. (1969)
Plasma monoamine oxidase during the first pregnancy of the cow.
Docum. Veter. 7 : 207-214.

MIGEON, C. J., BERTRAND, J. et WALL, P. E. (1957)
Physiological disposition of ^{14}C-cortisol during late pregnancy.
J. Clin. Invest. 36 : 1350-1362.

MILKOVIC, K. et MILKOVIC, S. (1963)
Functioning of the pituitary adreno-cortical axis in rats after birth.
Endocrinology 73 : 535

MILKOVIC, K., PAUNOVIC, J., KNIEWALD, Z. et MILKOVIC, S. (1973)a
Maintenance of plasma corticosterone concentration of adrenalectomized rat by the fetal adrenal glands.
Endocrinology 93 : 115-118.

MILKOVIC, S., MILKOVIC, K. et PAUNOVIC, J. (1973)b
The initiation of the fetal adrenocorticotropic activity in the rat.
Endocrinology 92 : 380-384.

MILLER, M. D. et MARSCHALL, J. M. (1965)
Uterine response to nerve stimulation : Relation to hormonal status and catecholamines.
Amer. J. Physiol. 209 : 859.

MOLINOFF, P. B. et AXELROD, J. (1971)
Biochemistry of catecholamines.
Ann. Rev. Biochem. 140 : 465-500.

MORRISON, M. J. et PRICHARD, H. (1971)
The effects of mestranol and norethynodrel on monoamine oxidase activity and norepinephrine content of the rat brain and uterus.
Fed. Proc. 30 : 204.

MUELLER, R. A., THOENEN, H. et AXELROD, J. (1969) a
Increase in tyrosine hydroxylase activity after reserpine administration.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 169 : 74-79.

MUELLER, R. A., THOENEN, H. et AXELROD, J. (1969) b
Inhibition of transynaptically increased tyrosine hydroxylase activity by cycloheximide and actinomycin D.
Mol. Pharmacol. 5 : 463-469.

MULAY, S., GIANNOPOULOS, G. et SOLOMON, S. (1973)
Corticosteroid levels in the mother and fetus of the rabbit during gestation.
Endocrinology 93 : 1342-1348.

MUSCHOLL, E. (1959)
The action of reserpine on the concentrations of adrenaline and noradrenaline in cats.
Arch. Expt. Path. Pharmakol. 237 : 371-374.

MUSCHOLL, E. (1960)
Die hemmung der Noradrenalin - Aufnahme der Herzens durch reserpine und die Wirkung von tyramin -
Naunyn. Schmiedeberg's. Arch. Expt. Path. Pharmakol. 240 : 234-241.

MUSCHOLL, E. et VOGT, M. (1958)
The action of reserpine on the peripheral sympathetic system.
J. Physiol. (Lond) 141 : 132-155.

NAGATSU, T., LEVITT, M. et UDENFRIEND, S. (1964)
The initial step in norepinephrine biosynthesis.
J. Biol. Chem. 239 : 2910-2917.

NEFF, H. H. et COSTA, E. (1966)
A study of the control of catecholamine synthesis.
Fed. Proc. 25 : 259.

NICKERSON, M., BERGHOUT, J. et HAMMERSTROM, R. N. (1950)
Mechanism of the acute lethal effect of epinephrine in rat.
Amer. J. Physiol. 160 : 479-484.

OESTERLING, M. J., TSE, R. L. et HOLMES, H. M. (1962)
Spectrophotometric determination of catecholamine excretion in the free and conjugated form.
Fed. Proc. 21 : 192.

OTA, K., OTA, T. et YOKOYAMA, A. (1974)
Plasma corticosterone concentrations and pituitary prolactine content in late pregnancy and their within day fluctuations in the rat.
J. Endocr. 61 : 21-28.

OWMAN, C. et SJOBERG, N. O. (1966)
Adrenergic nerves in the female genital tract of the rabbit with remarks on cholinesterase containing structures.
Z. Zellforsch. 74 : 182.

OWMAN, C., ROSENGREN, E. et SJOBERG, N. O. (1966)
Adrenergic nerves in the female genital tract of man.
Amer. J. Obstet. Gynecol.

PARVEZ, H. et GRIPOIS, D. (1972)
Simplified and precise method for the assay of enzyme catechol-O-methyltransferase without high speed fractionation.
Clin. Chim. Acta 39 : 253-254.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)a
Effect of metopirone on urinary excretion of adrenaline, noradrenaline and vanylmandelic acid in different physiological conditions. The possible role of adrenal cortex in catecholamine degradation.
Horm. Metab. Res. 4 : 398-402.

PARVEZ, H. et Parvez, S. (1972)b
Control of catecholamine release and degradation by glucocorticoids.
Experientia (Bâle) 28 : 1330-1332.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)c
Catecholamine excretion after hypophysectomy and with hydrocortisone administration.
Amer. J. Physiol. 223 : 1281-1285.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1972)d
Activity of COMT and MAO enzymes in different body organs of the rat following metopirone administration.
Pharmacol. Res. Commun (Lond) 4 : 369-381.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)a
Microradioisotopic determination of enzymes catechol-O-methyl transferase, phenylethanolamine-N-methyltransferase and monoamine oxidase in a single tissue homogenate.
Clin. Chim. Acta 46 : 85-90.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973)b
The regulation of monoamine oxidase activity by adrenal cortical steroids.
Acta Endocr. (Kbh) 73 : 509-517.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1973) c
The effect of metopirone and adrenalectomy on the regulation of the enzymes monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase in different brain regions.
J. Neurochem. (Lond) 20 : 1011-1020.

PARVEZ, S . et PARVEZ, H. (1974)a
Influence of adrenal steroidogenesis in excretion of catecholamine acid metabolites.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 234-244.

PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1974)b
Placental transfer of ^{3}H-epinephrine and its metabolites to the fetal heart during variable hormonal treatments.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 321-330.

PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1974)c
Glycogen storage during last part of pregnancy in uterus, liver and heart of rats.
Experientia (Bâle) 30 : 1215-1217.

PARVEZ, H. et PARVEZ, S. (1974)d
Accumulation and metabolism of ^{3}H-epinephrine by the rat heart during variable states of adrenocortical function.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 257-268.

PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (1975)
Changes in evolution of free epinephrine, norepinephrine and vanylmandelic acid in urine of rabbits during late pregnancy and parturition.
Amer. J. Obstet. Gynecol. (Sous Presse)

PARVEZ, S. et PARVEZ, H. (Soumis)
Modifications in catecholamine accumulation and metabolite formation in different body organs including brain regions in different sexes and during pregnancy and post-parturition.
Pflügers Arch.

PARVEZ, S., PARVEZ, H. et ROFFI, J. (1972)
Gestation prolongée chez des rattes traitées par la Métopirone.
C. R. Acad. Sci (Paris) 274 : 262-263.

PARVEZ, S., GRIPOIS, D. et PARVEZ, H. (1973)a
Urinary excretion of adrenaline, noradrenaline and vanylmandelic acid in rats during pregnancy and post-partum. Effects of niamide and reserpine administration.
Horm. Metab. Res. 5 : 207-213.

PARVEZ, S., PARVEZ, H. et GRIPOIS, D. (1973)b
The plasmatic release and adrenal storage of adrenaline and noradrenaline during pregnancy, parturition and post-partum in the rat.
Pharmacol. Res. Commun. (Lond) 5 : 265-276.

PARVEZ, S., PARVEZ, H. et GRIPOIS, D. (1973) c
Effect of individual or combined administration of reserpine and niamide on plasma release and adrenal storage of catecholamines in pregnant rats.
Pharmacol. Res. Commun. (Lond) 5 : 193-205.

PARVEZ, S., PARVEZ, H. et ROFFI, J. (1974)a
Hypophyseal adrenocortical role in urinary excretion of epinephrine and norepinephrine in hypophysectomized and adrenalectomized rats.
Endocrinology 94 : 1054-1059.

PARVEZ, S., GRIPOIS, D. et PARVEZ, H. (1974) b
Depletion of adrenaline stores of adrenal gland and increased release of catecholamines in blood during last part of pregnancy and post-partum in rabbits.
Hormone Res. (Bâle) 5 : 245-254.

PARVEZ, S., PARVEZ, H. et YOUDIM, M. B. H. (1975)
Variation in activity of monoamine metabolizing enzymes in rat liver during pregnancy.
Brit. J. Pharmacol. 53 : 241-246.

PARVEZ, S., PARVEZ, H. et YOUDIM, M. B. H. (Soumis)
The influence of endocrine glands on tissue glycogen storage during oestrous cycle and last part of pregnancy in the rat.
Brit. J. Pharmacol.

PATRICK, R. L. et KIRSHNER, N. (1971)
Effect of stimulation on the levels of tyrosine hydroxylase, dopamine-β-hydroxylase and catecholamines in intact and denervated rat adrenal.
Mol. Pharmacol. 7 : 87-96.

PEKKARINEN, A. (1948)
Studies on the chemical determination, occurence and metabolism of adrenaline in the animal organism.
Acta Physiol. Scand. 16 : Suppl. 54.

PHILPOT, F. J. et CANTONI, G. (1941)
Adrenaline destruction in the liver and methylene blue.
J. Pharmacol. 71 : 95-104.

PIRAS, R. et STANELONI, R. (1969)
In vivo regulation of rat muscle glycogen synthetase activity.
Biochem. J. 8 : 2153-2160.

PISANO, J. J., CROUT, J. R. et ABRAHAM, D. (1962)
Determination of 3, methoxy 4, hydroxymandelic acid in urine.
Clin. Chim. Acta 7 : 285-291.

PLAGER, J. E., SCHMIDT, K. G. et STAUBITZ, W. J. (1964)
Increased unbound cortisol in the plasma of oestrogen treated subjects.
J. Clin. Invest. 43 : 1066.

PLETSCHER, A. (1958)
Einfluss von isopropyl-isonicotinsaure hydrazid auf den katecholamin-gerhart des myokards.
Experientia (Bâle) 14 : 73-74.

PLETSCHER, A., GEY, K. F. et BUKARD, W. P. (1966)
Inhibitors of monoamine oxidase and decarboxylase of aromatic amino acids. Dans : Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 19. "Ed. Ersparmer ". Springer Verlag (Berlin)p. 593-735.

PLETSCHER, A., GEY, K. F. et ZELLER, P. (1960)
Progress in Drug Research. "Ed. Jucker ".
Vol. 2 : p. 417.

POHORECKY, L. A. et WURTMAN, R. J. (1971)
Adrenocortical control of epinephrine synthesis.
Pharmacol. Rev. 23 : 1-35.

PRICE, H. L. et PRICE, M. L. (1957)
The chemical estimation of epinephrine and norepinephrine in human and canine plasma.
J. Lab. Clin. Med. 50 : 769-777.

RAAB, W. et HUMPHREYS, R. J. (1947)
Drug action upon myocardial epinephrine-sympathin concentration and heart rate (nitroglycerine, papaverine, priscol, dibenbenamine-hydrochloride).
J. Pharmacol. Exp. Ther. 89 : 64-76.

RAAB, W. et GIGEE, A. B. (1953)
Die katecholamine der Herzens.
Arch. Expt. Path. Pharmakol. 219 : 248-262.

RAAB, W. et GIGEE, A. B. (1955)
Specific activity of heart muscle to absorb and store epinephrine and norepinephrine.
Circ. Res. 3 : 553-558.

RAJALAKSHIMI, M., SANKARAN, M. S. et PRASAD, M. R. N. (1970)
Changes in uterine sialic acid and glycogen during early pregnancy in the rat.
Biol. Reprod. 6 : 204-209.

RINGLER, I., MAUER, S. et HEYDER, E. (1961)
Structure activity relationships of adrenocorticoids.
Proc. Soc. Expt. Biol. (N. Y). 107 : 451-455.

RODIGAS, P et CESSION-FOSSION, A. (1972)
Evolution de la catécholaminemie, lors de la saignée chez la Rat eveillé.
C. R. Soc. Biol. 166 : 747.

ROFFI, J., JOST, A. et REDON, A. (1966)
Effets de la corticostimuline et de l'hydrocortisone sur la sécretion d'adrénaline par la surrénale chez le Rat hypophysectomisé.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 263 : 1992.

ROSENGREN, E. et SJOBERG, N. O. (1968)
Changes in the amount of adrenergic transmitter in the female genital tract of rabbit during pregnancy.
Acta Physiol. Scand. 72 : 412-414.

RUDZICK, A. D. et MILLER, J. W. (1962)
The effects of altering the catecholamine content of the uterus on the rate of contraction and the sensitivity of myometrium to relaxin.
J. Pharmacol. 138 : 88-95.

RYSANEK, K., HASKOVEC, L. et KONIG, J. (1970)
Excretion of methylated and desaminated metabolites of catecholamines after the administration of nortryptyline and reserpine.
Activ. New. Super. (Praha) 12 : 256-257.

SABA, G. C. et HOET, J. J. (1963)
Taux plasmatique de la corticosterone chez les rats males, femelles et femelles gravides.
Ann. Endocr. (Paris) 24 : 737.

SAKAI, Y. (1967)
Effect of medullo-adrenalectomy upon urinary excretion of adrenaline and noradrenaline in cats.
Tohuku J. Exp. Med. 93 : 277.

SALSEDUC, M. M., JOFFRE, I. J. et IZQUIERDO, J. A. (1966)
Monoamine EC(1,4,3,4) and catechol-O-methyltransferase EC(2,1,1a) activity in cerebral structure and sex organs of rat during their sexual cycle.
Med. Pharmacol. Exp. 14 : 113-119.

SAMORAJSKI, T, MARKS, B. M. et WEBSTER, E. J. (1964)
An autoradiographic study of the uptake and storage of norepinephrine and cocaine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 143 : 82-89.

SANDLER, M. et RUTHVEN, C. R. J. (1961)
The estimation of 4 hydroxy, 3 methoxymandelic acid in urine.
Biochem. J. 80 : 78-82.

SANDLER, M. et YOUDIM, M. B. H. (1972)
Multiple forms of monoamine oxidase : functional significance.
Pharmacol. Rev. 24 : 331-348.

SANDLER, M., RUTHVEN, C. R. J. et WOOD, C. (1964)
Metabolism of ^{14}C-norepinephrine and ^{14}C-epinephrine and their transmission accross the human placenta.
Int. J. Neuropharmacol. 3 : 123.

SAUDEK, C. D., FINKOWOSKI, M. et KNOPP, R. M. (1975)
Plasma glucagon and insulin in rat pregnancy. Roles in glucose homeostasis.
J. Clin. Invest. 55 : 180-187.

SCHAMS, D., HOFFMANN, B., FISHER, S., MARZ, E. et KARG, H. (1972)
Simultaneous determination of LH and progesterone in peripheral bovine blood during pregnancy, normal and corticosteroid induced parturition and the post-partum period.
J. Reprod. Fert. 29 : 37-48.

SCHWEPPE, J. S., ZELLER, E. A. et HIGGINS, G. E. (1951)
Interrelations between enzymes and hormones. IV. Influence of age, sex, adrenalectomy and cortisone acetate upon the concentrations monoamine oxidase in the livers of the white rats.
Proc. Staff. Meeting. Mayo Clin. 26 : 271.

SCOW, R. O., CHERMICK, S. S. et BRINLEY, M. S. (1964)
Hyperlipemic and ketosis in the pregnant rat.
Amer. J. Physiol. 206 : 796-804.

SETCHELL, B. P. et CLYMONT, Mc G. L. (1955)
Reversal of the hypoglycemia of fasted pregnant ewes.
Austral. Vet. J. 31 : 204-209.

SHAIKH, A. A. (1971)
Estrone and oestradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the oestrus cycle and pregnancy.
Biol. Reprod. 5 : 297-307.

SHAYER, R. W. (1951)
Studies of the metabolism of β-^{14}C-DL adrenaline.
J. Biol. Chem. 189 ; 301-306.

SHORE, P. (1962)
Release of serotonin and catecholamines by drugs.
Pharmacol. Rev. 14 : 531-550

SHORE, P. A. et OLIN, J. S. (1958)
Identification and chemical assay of norepinephrine in brain and other tissues.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122 : 295.

SJOBERG, N. O. (1968)
Increase in transmitter content of adrenergic nerves in the reproductive tract of female rabbit after oestrogen treatment.
Acta Endocr. (Kbh). 57 : 405-

SJOERDSMA, A. (1966)
Catecholamine - Drug interactions in man.
Pharmacol. Rev. 18 : 673-683.

SJOERDSMA, A., LOVENBERG, W., OATES, J. A., CROUT, J.-R. et UDENFRIEND, S. (1959).
Alterations in the pattern of amine excretion produced by a monoamine oxidase inhibitor.
Science 130 : 225.

SKILLEN, R. J., THIENNES, G. H. et STRAIN, L. (1962)
5-hydroxy tryptamine, 5-hydroxy tryptophan decarboxylase and monoamine oxidase in hearts of normal, thyroid fed and propyl-thiouracil fed, male and female rats.
Endocrinology 70 : 743-746.

SLAUNWHITE, W. R. et SANDBERG, A. A. (1959)
Transcortin, a corticosteroid binding protein in plasma.
J. Clin. Invest. 38 : 384-391.

SLOSSE, A. (1927)
Microdosage du glycogène.
C. R. Soc. Biol. 18 : 10.

SOLOMON, S. et FUCHS, F. (1971)
Progesterone and related neutral steroids. Dans : Endocrinology of Pregnancy." Eds. Fuchs, F. et Klopper, A." Harper et Row, (Lond) p. 66-100.

SOMOGYI, M. (1950)
Studies of arteriovenous differences in blood sugar. V. Effect of epinephrine on the rate of glucose assimilation.
J. Biol. Chem. 186 : 513-526.

SOMOGYI, M. (1951)
Effect of insulin injections repeated at brief intervals.
Endocrinology 47 : 436-442.

SOUTHGATE, J et COLLINS, G. G. S. (1969)
Estimation of monoamine oxidase using ^{14}C-labelled substrates.
Biochem. Pharmacol. 18 : 2285-2287.

SOUTHGATE, J., GRANT, E. C. G., POLLARD, W., PRYSE-DAVIES, J. et SANDLER, M. (1968)
Cyclical variations in endometrial monoamine oxidase. Correlation of histochemical and quantitative biomedical assays.
Biochem. Pharmacol. 17 : 721-726.

SPECTOR, S., KUNTZMAN, R., HIRSH, C. et BRODIE, B. B. (1960) a
Norepinephrine content of various ganglia after reserpine, guanethidine and J. B. 516.
Pharmacologist 2 : 94.

SPECTOR, S., KUNTZMAN, R., SHORE, P. A. et BRODIE, B. B. (1960)b
Evidence for release of brain amines by reserpine in presence of monoamine oxidase inhibitors : Implication of monoamine oxidase in norepinephrine metabolism in brain.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130 : 256-261.

SPRATTO, G. et MILLER, J. W. (1968)
An investigation of the mechanism by which oestradiol 17 β elevates the norepinephrine content of the rat uterus.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 161 : 7.

STJARNE, L., LISHAJKO, F. et ROTH, R. H. (1967)
Regulation of noradrenaline biosynthesis in nerve tissue.
Nature (Lond) 215 : 770-772.

STUPFEL, M. et ROFFI, J. (1960)
Dosage fluorometrique de l'adrénaline dans le plasma et la surrénale du Rat. Influence de différents facteurs.
C. R. Soc. Biol. 154 : 1216-1219.

STURMER, V. M. et STEIN, R. J. (1952)
Cytodynamic properties of the human endometrium. V. metabolism and enzymatic activity of the human endometrium during the menstrual cycle.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 63 : 359.

SULSER, F. et SOROKO, S. (1965)
On the role of brain norepinephrine release in the antibenzoquinolizine action of desipramine.
Psychopharmacology 8 : 191-200.

SUTHERLAND, E. W. et CORI, C. F. (1951)
Effect of hyperglycemic - glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase.
J. Biol. Chem. 188 : 531-543.

SUTHERLAND, E. W. et RALL, T. W. (1960)
The relation of adenosine 3', 5' phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Rev. 12 : 265-299.

SUTTER, M., LECLERCQ, R., FELIX, J. M., JACQUOT, R. et SUTTER, J. (1973)
Serum progesterone and immunoreactive insulin levels in the pregnant rats.
Horm. Met. Res. 5 : 18-21.

SZEGO, C. M. et ROBERTS, S. (1953)
Steroid action and interaction in urine metabolism.
Rec. Progr. Horm. Res. 8 : 419-469.

TARANTINO, C. et CASSANO, F. (1955)
Recherche sur la fonction corticosurrénalienne au cours de la grossesse chez le rat.
Anal. Endocr. (Paris) 16 : 502-504.

THOENEN, H., MUELLER, R. A. et AXELROD, J. (1969)a
Increased tyrosine hydroxylase activity after drug induced alterations of sympathetic transmission.
Nature (Lond) 221 : 1264.

THOENEN, H., MUELLER, R. A. et AXELROD, J. (1969)b
Phase difference in the induction of tyrosine hydroxylase in cell body and nerve terminals of sympathetic neurons.
Proc. Natn. Acad. Sci. (USA) 65 : 58-62.

THOMPSON, R. H. S. et TICKNER, A. (1949)
Observations on the monoamine oxidase activity of placenta and uterus.
Biochem. J. 45 : 125.

UDENFRIEND, S. et WYNGAARDEN, J. B. (1956)
Precursors of adrenal epinephrine and norepinephrine in vivo.
Biochem. Biophys. Acta 20 : 48-52.

URBAN, J. et ZASZKOWT, O. (1967)
Assays of the monoamine oxidase activity in blood serum in the course of delivery.
Gynecol. Pol. 38 : 239-242.

VAILLANT, R. et JOST, A. (1971)
Influence des corticosteroïdes sur le glycogène particulaire du foie fœtal de Rat.
Biochimie 53 : 797-806.

VALK, A. T. et PRICE, H. L. (1956)
The chemical estimation of epinephrine and norepinephrine in human and canine plasma. I. A critic of the ethylene diamine condensation method.
J. Clin. Invest. 35 : 837-841.

VENDSALU, A. (1960)
Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma.
Acta Physiol. Scand. 49 : Suppl. 173.

VERNIKOS-DANELLIS, J. et MARKS, B. H. (1962)
Epinephrine induced release of ACTH in normal human subjects. Test of pituitary function.
Endocrinology 70 : 525-531.

VIVEROS, O. H., ARQUEROS, L., COWNETT, R. J. et KIRSHNER, N. (1969).
Mechanism of secretion from the adrenal medulla. IV. Fate of storage vesicles following insulin and reserpine administration
Mol. Pharmacol. 5 : 69-82

VOGT, M. (1965)
Transmitter release in the cat uterus by stimulation of the hypogastric nerve.
J. Physiol. (Lond) 179 : 163.

VOGT, M., SAR, M. et MEITES, J. (1969)
Influence of cycling, pregnancy, labor and sukling on corticosterone, ACTH levels.
Amer. J. Physiol. 216 : 655.

WALAAS, O. (1952)
Effect of oestrogens on the glycogen content of the rat uterus.
Acta Endocr. (Kbh) 10 : 175

WALKER, W. F., ZILELI, M. S., REUTTER, F. W., SHOEMAKER, W. C., FRIEND, D. et MOORE, F. T. (1959)
Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol. 197 : 773-780.

WEIL-MALHERBE, H. et BONE, A. D. (1952)
The chemical estimation of adrenaline like substances in blood.
Biochem. J. 51 : 311-318.

WEIL-MALHERBE, H. et BONE, A. D. (1954)
On the occurence of adrenaline and noradrenaline in blood.
Biochem. J. 58 : 132.

WEIL-MALHERBE, H. et BONE, A. D. (1957)
The fluorometric estimation of adrenaline and noradrenaline in plasma.
J. Biochem. 67 : 65-72.

WEIL-MALHERBE, H., AXELROD, J. et TOMCHICK, R. (1959)
Blood-brain barrier for adrenaline.
Science 129 : 1226-1227.

WEIL-MALHERBE, H., AXELROD, J. et WHITBY, L. G. (1961)
The blood-brain barrier for catecholamines in different regions of brain. Dans : Regional Neurochemistry." Eds. Kety, S. et Elkes, J." Pergamon Press (Oxford) p. 234-292.

WEINER, H. et ALOUSI, A. (1966)
Influence of nerve stimulation on rate of synthesis of norepinephrine.
Fed. Proc. 25 : 259.

WEISSBACH, H., SMITH, T. E., DALY, J. W., WITKOP, B. et UDENFRIEND, S. (1960)
Rapid spectrophotometric assay of monoamine oxidase based on the rate of disappearance of kynuramine.
J. Biol. Chem. 235 : 1160-1163.

WENNMALM, A. (1968)
Maintenance of noradrenaline synthesis in rats after reserpine treatment.
Acta Physiol. Scand. 73 : 523-525.

WIEST, W. G. (1970)
Progesterone and 20 alpha hydroxy pregn 4, en 3 one in plasma ovaries and uteri during pregnancy in the rat.
Endocrinology 87 : 43-48.

WIEST, W. G., KIDWELL, W. R. et BALOUGH, K. (1968)
Progesterone catabolism in the rat ovary: A regulatory mechanism for progestational potency during pregnancy.
Endocrinology 82 : 844-859.

WHALEY, W. H., ZUSPAN, F. P., NELSON, G. H. et AHLQUIST, R. P. (1967).
Alterations of plasma free fatty acids and glucose during labor.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 97 : 875.

WHITBY, L. G., AXELROD, J. et WEIL-MALHERBE, H. (1961)
The fate of ^{3}H-norepinephrine in animals.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 132 : 193-201.

WOOD, J. G. (1963)
Identification of and observations on epinephrine and norepinephrine containing cells in the adrenal medulla.
Amer. J. Anat. 112 : 285-303.

WOOD, J. G., BENJAMIN, C. P. et BOGY, A. (1970)
Denervation and / or reserpine induced changes in adrenomedullary catecholamines and nucleotidases.
Z. Zellforsch. 3 : 539-549.

WURTMAN, R. J. (1963)
Catecholamines. Little Brown & Co. (Boston).

WURTMAN, R. J. et AXELROD, J. (1963)
A sensitive and specific assay for the estimation of monoamine oxidase.
Biochem. Pharmacol. 12 : 1439-1440.

WURTMAN, R. J. et AXELROD, J. (1966)
Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids.
J. Biol. Chem. 241 : 2301-2305.

WURTMAN, R. J., CHU, E. W. et AXELROD, J. (1963)
Relation between the oestrous cycle and the binding of catecholamines in rat uterus.
Nature (Lond) 198 : 547-548.

WURTMAN, R. J., AXELROD, J. et POTTER, L. T. (1964)
The disposition of catecholamines in the rat uterus and the effect of drugs and hormones.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 144 : 150-155.

WYLIE, D. W., ARCHER, S. et ARNOLD, A. (1960)
Augmentation of pharmacological properties of catecholamines by O-methyltransferase inhibitors.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130 : 239-244.

YATES, R. D. (1963)
An electron microscopic study of the effects of reserpine on adreno-medullary cells of the syrian hamster.
Anat. Rec. 146 : 29-45.

YOSHINAGA, K., HAWKINS, R. A. et STOCKER, J. K. (1969)
Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the oestrous cycle and pregnancy.
Endocrinology 85 : 103-112.

YOUDIM, M. B. H. (1972)
Multiple forms of monoamine oxidase and their properties.
Dans : Monoamine Oxidases: New Vistas. "Eds. Costa, E. et Sandler, M."Raven Press (N. Y). p. 67-78.

YOUDIM, M. B. H. (1973)
Multiple forms of mitochondrial monoamine oxidase.
Brit. Med. Bull. 29 : 120-122.

YOUDIM, M. B. H. et SANDLER, M. (1967)
Isoenzymes of soluble monoamine oxidase from human placental and rat liver mitochondria.
Biochem. J. 105 : 43.

YOUDIM, M. B. H., COLLINS, G. G. C. et SANDLER, M. (1969)
Multiple forms of rat brain monoamine oxidase.
Nature (Lond) 223 : 626-628.

YOUDIM, M. B. H., COLLINS, G. G. S. et SANDLER, M. (1970)
Monoamine oxidase : Multiple forms and selective inhibitors.
Biochem. J. 121 : 34-36.

ZELLER, E. A. et BARSKY, J. (1962)
In vivo inhibitions of liver and brain monoamine oxidase by 1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazine.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 81 : 459-461.

ZELLER, E. A., BARSKY, J., FOUTS, J. R., KIRCHHEIMER, W. F. et ORDEN, Van L. S. (1952)
Influence of isonicotinic acid hydrazine (INH) and 1-isonicotinyl 2-isopropyl hydrazide (IIM) on bacterial and mammalian enzymes.
Experientia (Bâle) 8 : 349.

ZOLOVICK, A. J., PEARSE, R., BOELHKE, K. W. et ELEFTHERIOUS, B. E. (1966)
Monoamine oxidase activity in various parts of the rat during the estrous cycle.
Science (N. Y) 154 : 649.

ZUSPAN, F. P. (1970)
Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during pregnancy.
J. Clin. Endocr. Metab. 30 : 357-360.

ZUSPAN, F. P. et ZUSPAN, K. J. (1973)
Ovulatory plasma amine epinephrine and norepinephrine surge in the woman.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 117 : 654-661.

ZUSPAN, F. P., CIBILS, L. A. et POSE, S. V. (1962)
Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 84 : 841.

ZUSPAN, F. P., NELSON, G. H. et AHLQUIST, R. P. (1967)
Alterations of urinary epinephrine and norepinephrine.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 99 : 709-717.

A B R E V I A T I O N S — U T I L I S E E S

A	Adrénaline
NA	Noradrénaline
AVM	Acide 3, méthoxy-4-hydroxymandélique (acide vanylmandélique)
MAO	Enzyme Monoamine Oxydase
COMT	Enzyme Catéchol-O-méthyltransférase
PNMT	Enzyme Phényléthanolamine-N-méthyltransférase
TH	Enzyme Tyrosine Hydroxylase
IMAO	Inhibiteur de la MAO
h	Heure
J	Jour
pc	Post-Coïtum
PP	Post-Partum. (0 h PP : 0heure post-partum)
LH	Hormone Luteotrope